FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946

THÈSE

N° 541

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

SALADIN-VELEZ Manuel Emilio

Licencié en Médecine de l'Université de Saint-Domingue
Né le 19 avril 1910, à la Romana (République Dominicaine)

26 JUIL. 1946

Présentée et soutenue publiquement le ..... *194*....

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HÉPATITES PRIMITIVES, ICTÉRIQUES ET CIRRHOGÈNES

Président: M. PASTEUR-VALLERY-RADOT, *Professeur*

LIBRAIRIE MALOINE - PARIS 1946
SOCIÉTÉ ANONYME D'ÉDITIONS MÉDICALES ET SCIENTIFIQUES
27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : SALADIN-VELEZ.

Prénoms : Manuel Emilio.

Date de la soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

1

SALADIN-VELEZ (**Manuel Emilio**). — Contribution à l'étude des Hépatites primitives, ictériques et cirrhogènes. — *Paris,* Maloine, édit., 1946 in-8°, 128 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1946, N° .....).

2

SALADIN-VELEZ (**Manuel Emilio**). — Contribution à l'étude des Hépatites primitives, ictériques et cirrhogènes. — *Paris,* Maloine, édit., 1946 in-8°, 128 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1946, N° .....).

3

SALADIN-VELEZ (**Manuel Emilio**). — Contribution à l'étude des Hépatites primitives, ictériques et cirrhogènes. — *Paris,* Maloine, édit., 1946 in-8°, 128 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1946, N° .....).

4

SALADIN-VELEZ (**Manuel Emilio**). — Contribution à l'étude des Hépatites primitives, ictériques et cirrhogènes. — *Paris,* Maloine, édit., 1946 in-8°, 128 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1946, N° .....).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

SALADIN-VELEZ Manuel Emilio

Licencié en Médecine de l'Université de Saint-Domingue
Né le 19 avril 1910, à la Romana (République Dominicaine)

Présentée et soutenue publiquement le ..... *194*.....

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HÉPATITES PRIMITIVES, ICTÉRIQUES ET CIRRHOGÈNES

Président: M. PASTEUR-VALLERY-RADOT, *Professeur*

LIBRAIRIE MALOINE - PARIS 1946
SOCIÉTÉ ANONYME D'ÉDITIONS MÉDICALES ET SCIENTIFIQUES
27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Cunéo, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Séb'leau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... **BAUDOUIN**
ASSESSEUR ..... **Léon BINET**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Anatomie pathologique	LEROUX
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL
Chimie médicale	POLONOVSKI
Clinique de cardiologie	DONZELOT
Cliniques chirurgicales	BROCQ, CADENAT, MONDOR, QUENU
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Cliniques médicales	CHABROL, FIESSINGER, HARVIER, LIAN
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.)
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL, LÉVY-SOLAL, PORTES
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER
Clinique de la Tuberculose	TROISIER
Clinique urologique	FEY
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	CHAMPY

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA
Hygiène et médecine préventive	JOANNON
Médecine légale	DUVOIR
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.)
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée	BENARD (Henri)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD
Physiologie	BINET (Léon)
Physique médicale	STROHL
Technique chirurgicale	MOULONGUET
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), GIROUD (Histologie), JAYLE M. (Chimie médicale), LAROCHE G. (Médecine générale), OLIVIER (Anatomie), RICHET (Physiologie), VERNE (Histologie), HALPHEN (O.-R-L.)

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER
	N...
Anatomie pathologique	DELARUE
	Mlle GAUTHIER-VILLARS
Bactériologie	BONNET
Chimie médicale	N...
Chirurgie générale	AMELINE
	FEVRE
	FUNCK-BRENTANO
	MENEGAUX
	PATEL
	SICARD
	N...
	N...
	N...
Histologie	BULLIARD
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
Médecine générale	BARIETY
	BERNARD (Et.)
	BOULIN
	BROUET
	CACHERA
	COSTE
	DELAY
	GARCIN
	DE GENNES
	HAGUENAU
	LELONG
	LENEGRE
	MARCHAL
	MOLLARET
	MOUQUIN
	SOULIE
Médecine légale	DESOILLE
Obstétrique	DIGONNET
	LACOMME
	SUREAU
	N...
Ophtalmologie	RENARD
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN
Parasitologie	LAVIER
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expériment.	LEMAIRE
Pharmacologie	Mlle J. LEVY
	N...
Physiologie	N...
	N...
Physiologie médicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	TURPIN
Urologie	COUVELAIRE

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique), LORIER (Obstétrique), PIEDELIEVRE (Médecine légale), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale..	GATELLIER DE GAUDART D'ALLAINES	Clinique médicale	ALAJOUANINE CHEVALLIER LAROCHE Guy MOREAU
Clinique obstétricale..	ECALLE		
Clinique oto-rhino-laryngologique			

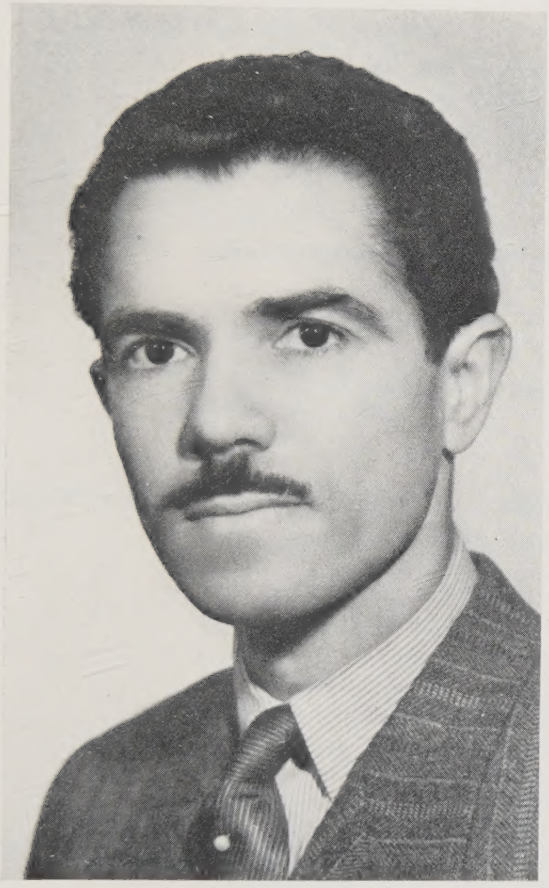
V. — CHARGES DE COURS

	MM.		M.
Puériculture	LELONG	Stomatologie	DECHAUME
Radiologie	LEDOUX-LEBARD		

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD

Bibliothécaire en Chef	A. HAHN
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



SALADIN-VELEZ MANUEL EMILIO
Licencié en Médecine de la Faculté de Saint-Domingue
Né le 19 avril 1910, à la Romana (République Dominicaine)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550021_0028

JE DÉDIE CETTE THÈSE :

A LA MEMORIA DE MI PADRE

Por todo el bien que me hizo y con mi devoción de siempre. Su recuerdo es luz de mi entendimiento y guía de mi espíritu.

A MI MADRE

Humilde testimonio de mi inmenso amor filial.

A MI ESPOSA

Que élla encuentre aqui una débil prueba de mi infinito cariño.

A LA MEMORIA DE MI AMADO HERMANO RAMÓN

Que, como hijo y hermano, fué un ejemplo de devoción digno de ser imitado.

Recibí la dolorosa noticia de su muerte prematura (26 de Mayo 1946) mientras trabajaba en la elaboración de esta TESIS. Mas este duro golpe del destino inexorable que ha venido a llenar mi corazón de lágrimas y tristeza, no me impidió sin embargo, de proseguír en la ejecución de mi más caro propósito ; sino que exaltó las fuerzas de mi espíritu con nuevos ánimos y energías que permitieron sobreponerme al dolor de esta inesperada desgracia y llevar mi trabajo al término de la realidad aspirada.

A MI HERMANO Y COLEGA LEONTE Y A MIS DEMAS HERMANOS

A MIS HERMANAS

Éllos tienen todo mi cariño.

A MI TIO Y COLEGA FRANCISCO (Nene)

A MIS TIAS JULIA Y RAMONA

A MI TIO LUIS FELIPE Y A MI PRIMO CARLOS

A MIS PRIMOS Y COLEGAS

BAUDILIO Y MARCELINO

Con mi cariño de siempre.

A LA MEMORIA DE MI SUEGRO DON GALO MUNNÉ

A MI SUEGRA DOÑA MARIA TRULLOLS VIUDA MUNNÉ

A MIS CUÑADOS JOSÉ MARIA Y TRIFÓN MUNNÉ

Y A TEOFILO CORDERO

A MI TIO POLÍTICO Y COLEGA

DOCTOR JOSÉ TRULLOLS

De la Facultad de Medicina de Barcelona
y de la Facultad de Santo Domingo

A MIS PRIMOS POLÍTICOS

JOSÉ MARIA Y ALFONSO TRULLOLS

Con la expresión de mi más puro cariño.

A LA MEMORIA DE DON JOSÉ TRUJILLO-VALDEZ

Con el recuerdo y cariño de un hijo. A él me ligó el sentimiento de la amistad más pura y desinteresada de mi vida. Él fué mi mejor amigo. La esencia de su venerable recuerd- perfumará siempre mi alma.

A DOÑA JULIA MOLINA VIUDA TRUJILLO

Con el cariño de un hijo.

AL GENERALÍSIMO RAFAEL L. TRUJILLO-MOLINA

Honorable Presidente de la República Dominicana

Doctor Honoris-causa de la Universidad de Santo Domingo

Grand' Croix de la Légion d'Honneur

Respetuoso homenaje de profundo cariño e infinita gratitud por todo el bien que me ha prodigado. A él debo la relización de mis estudios en Paris.

A RAFAEL L. TRUJILLO-MARTINEZ (RAMFIS)

En prenda de cariño y simpatia.

A Don Virgilio TRUJILLO-MOLINA

Al Mayor General Hector B. TRUJILLO-MOLINA

Secretario de Estado de Guerra y Marina
y Comandante en Jefe del Ejército de la
República Dominicana

Al General Anibal TRUJILLO-MOLINA

Al Mayor José Arismendi TRUJILLO-MOLINA

Al Capitan Romeo TRUJILLO-MOLINA

Al Capitan Pedro V. TRUJILLO-MOLINA

Con un concepto de fraternal cariño.

A Don Teódulo PINA CHEVALIER

A Don Plínio PINA CHEVALIER

A Don César PINA BARINAS

Cariñosamente.

A Doña Micaela MANGUAL

A Doña Emilia García Viuda VIDAL (Mamilla)

Muy cariñosamente.

Al Mayor General José GARCIA

Al Licenciado Manuel A. PEÑA-BATLLE

A Don Arístides CASTILLO

A Don Horacio MACHADO

A Don Manuel J. CARBALLEIRA

Al Doctor Roberto DESPRADEL

Al Doctor Moisés GARCIA-MELLA

Al Doctor Elías BRACHE hijo

Al Licenciado Leonte GUZMAN-SANCHEZ

Al Licenciado Carlos SANCHEZ y SANCHEZ

Al Licenciado Manuel Horacio CASTILLO

A Don Apolinar CASADO

Al Licenciado Marino INCHAUSTEGUI

A Don R. Paíno PICHARDO

Al General Fernando A. SANCHEZ

Al General Federico FIALLO

Al General Antonio LEYBA-POU

A Don Luis RUIZ-MONTEAGUDO

A Don Ramón SAVIÑON-LLUVERES

Al Mayor Fernando ML. CASTILLO

Al Licenciado Max GARRIDO

A Don Andrés PASTORIZA

Al Doctor Nelson William MEJIA

Al Doctor Salvador Emilio PARADAS

A Don Porfirio RUBIROSA

A Don E. Rafael HENRIQUEZ-YEPEZ

A Don J. M. BONETTI-BURGOS

Al Doctor M. C. PEÑA-MORROS

Al Doctor Porfirio HERRERA-BAEZ

Al Doctor José BALLESTER-GOZALVO

Que éllos encuentren aquí el testimonio de mi sincero afecto y más viva amistad.

A MIS MAESTROS DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE SANTO DOMINGO

PROFESOR RAFAEL ALARDO (In memoriam)

PROFESOR PEDRO E. DE MARCHENA (In memoriam)

PROFESOR SALVADOR B. GAUTIER (In memoriam)

PROFESOR FERNANDO A. DEFILLO

PROFESOR ANTONIO ELMUDESI

PROFESOR HERIBERTO PIETER

PROFESOR MANUEL E. PERDOMO

PROFESOR RAMÓN BAEZ-SOLER

PROFESOR FRANCISCO MOSCOSO-PUELLO

PROFESOR WENCESLAO MEDRANO HIJO

PROFESOR FABIO A. MOTA

PROFESOR RAMÓN COHEN

PROFESOR WENCESLAO GUERRERO HIJO

De éllos recibí el beneficio de las primeras enseñanzas que orientaron mis estudios en los Hospitales y Facultad de Santo Domingo, en cuyas aulas obtuve mi primera graduación.

Siéntome feliz de expresarles aquí mi respetuoso agradecimiento y estima por todo el interés que me prodigaron.

A MIS VIEJOS AMIGOS Y CAMARADAS DE INTERNADO EN EL ANTIGUO HOSPITAL «NACIONAL» DE SANTO DOMINGO

DOCTOR HUGO A. MEJIA

DOCTOR MANUEL A. ROBIOU

DOCTOR RAMÓN A. ESPAILLAT

DOCTOR ALBERTO PEGUERO

DOCTOR MANUEL TAVARES-FRANCO

DOCTOR PEDRO BUJOSA

DOCTOR FRANCISCO GONZALEZ-CRUZ

DOCTOR AGUSTÍN RODRIGUEZ-CABRAL

Cariñosa recuerdo del tiempo que pasamos
[illegible] Que hayan [illegible]
desde el primer día en que unidos nos estrechó
[illegible]

A MIS CAMARADAS Y COLEGAS DEL CUERPO MÉDICO DEL

EJÉRCITO DE LA REPÚBLICA DOMINICANA

Que éllos encuentren aquí el más vivo testimonio del compañerismo que nos unió siempre en fraternal abrazo durante los sei años que pasamos juntos al servicio de esa prestigiosa entidad médico-militar.

A MIS COLEGAS DEL HOSPITAL MILITAR « PROFESOR MARION »

DE SANTO DOMINGO

Afectuoso recuerdo de compañerismo.

A MIS APRECIADOS AMIGOS Y COLEGAS DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE SANTO DOMINGO

Doctor Víctor M. SOÑÉ-URIBE

Doctor Nélson ESTRUCH

Doctor Homero A. DE POOL

Doctor Ricardo MARTINEZ-MARTINEZ

Doctor Tabaré ALVAREZ-PEREYRA

Doctor Santiago PELAEZ-HERNANDEZ

Doctor Manuel ABREU-CUELLO

En prueba de mi invariable amistad.

Al Doctor Manuel J. CARBALLEIRA (Mannie)
Médico-Cirujano
de la Universidad de Columbia
New York City, U. S.

En prenda de mi más viva amistad y cariñosa simpatía.

A MI QUERIDO MAESTRO Y AMIGO

Doctor Heriberto VALDEZ

De la Facultad de Medicina de Santo Domingo

Sus preciosos consejos y enseñanzas me fueron siempre muy útiles en el ejercicio de mi Profesión.

Que él encuentre aquí el testimonio de mi más vivo afecto y respetuosa gratitud por todo el interés que me demostró siempre.

Al Doctor Félix A. RAYMOND-DIAZ

De la Facultad de Medicina de Paris

Muy afectuosamente.

A MIS VIEJOS AMIGOS Y COMPAÑEROS

Doctor Ramón S. LOVATON

De la Facultad de Medicina de Paris

Doctor Claudio H. CARRON

De la Facultad de Medicina de Paris

Recuerdo de nuestros estudios en Paris.

Al Doctor Miguel CANELA

De la Facultad de Medicina de Paris

Con la expresión de mi cariñosa amistad

Al Doctor Manuel PASTORIZA

De la Facultad de Medicina de Paris

Al Doctor Miguel A. GARRIDO

De la Facultad de Medicina de Paris

Al Doctor Félix A. GOICO

De la Facultad de Medicina de Paris

Al Doctor Rafael ESPAILLAT DE LA MOTA

De la Facultad de Medicina de Paris

Al Doctor Federico Arturo ROJAS

De la Facultad de Medicina de Madrid

Que éllos encuentren aquí el testimonio de mi muy cordial amistad.

A Monsieur le Docteur Antonio DE OLIVEIRA SALAZAR

Ancien Professeur d'Économie Politique
à l'Université de Coïmbra

Président du Conseil des Ministres du Gouvernement portugais
Ministre des Affaires Étrangères

Avec l'hommage de la très haute admiration que j'ai pour lui, de ma profonde estime pour le peuple portugais et du sentiment d'amitié traditionnelle qui a toujours existé entre la République Dominicaine et la République portugaise.

A Monsieur le Docteur Henrique QUARESMA VIANA

Directeur du Protocole du Ministère des
Affaires Étrangères du Portugal

A Monsieur le Docteur Joao de MENDONÇA

Secrétaire du Protocole du Ministère des
Affaires Étrangères du Portugal

En hommage de mon amitié dévouée et en souvenir de mon séjour à Lisbonne en qualité d'Attaché Commercial à la Légation de mon pays (République Dominicaine) auprès du Gouvernement portugais.

A Monsieur Georges BIDAULT

Président du Gouvernement provisoire français
Ministre des Affaires Etrangères

Avec le témoignage de ma très vive sympathie, de mon admiration pour son haut sentiment patriotique, pour son grand dévouement à la France : l'expression de ma haute estime pour ce grand pays et de l'amitié traditionnelle qui a toujours lié le peuple luxembourgeois et le peuple français.

A MONSIEUR LE MINISTRE PLÉNIPOTENTIAIRE

Jacques DUMAINE

Directeur du Protocle du Ministère
des Affaires Étrangères de France

Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de ma sincère amitié, de mon entier dévouement et en souvenir du temps que je passe actuellement à Paris à titre d'Attaché Commercial à la Légation de mon pays (République Dominicaine) auprès du Gouvernement français.

A MON TRÈS CHER MAÎTRE ET GRAND AMI

Monsieur le Professeur Georges MARION

Professeur honoraire de Clinique Urologique
à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Académie de Chirurgie

Officier de la Légion d'Honneur

Docteur Honoris-causa de l'Université de Saint-Domingue

Grand' Croix de l'Ordre Juan Pablo Duarte
de la République Dominicaine

Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage très respectueux de ma vive gratitude et de mon affection bien sincère pour le grand intérêt qu'il a bien voulu me témoigner, pour les précieux conseils qu'il n'a cesse de me prodiguer et pour l'aide très utile qu'il m'a accordée depuis le début jusqu'à la fin de mes études en France.

Je suis très honoré de la bienveillante sympathie et de la manifestation d'amitié qu'il m'a toujours portée.

A MON TRÈS DISTINGUÉ MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR-VALLERY-RADOT

Professeur de Clinique Médicale Propédeutique
à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Académie Française

Commandeur de la Légion d'Honneur

Médecin de l'Hôpital Broussais

En témoignage de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il m'a fait en acceptant la Présidence de cette thèse, pour l'enseignement si précieux que j'ai reçu des ressources de sa grande expérience, pour tout l'intérêt et la vive sympathie qu'il m'a témoignés, ainsi que de la très haute admiration que j'ai toujours eue pour lui.

A MON TRES CHER MAÎTRE ET AMI

MONSIEUR LE DOCTEUR J. CAROLI

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Qui m'inspira ce travail et à qui je dois d'avoir pu le réaliser ; qu'il me permette de lui témoigner ici toute ma gratitude bien vive et mon affection bien sincère pour l'enseignement toujours si profitable que j'ai reçu de lui dans son service et pour l'intérêt qu'il ne cessa de me porter.

A Monsieur le Professeur Léon BINET

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie des Sciences

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Médecin de l'Hôpital Necker

Qui nous a permis de bénéficier de son enseignement : qu'il veuille bien trouver ici le respectueux hommage de notre reconnaissance et de notre vive admiration.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLAIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

MONSIEUR LE PROFESSEUR C. JEANNIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. MOREAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. MONDOR

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LANTUEJOUL

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUY LAROCHE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MOLLARET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. BARIÉTY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. SOULIÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SICARD

Témoignage très respectueux de notre profonde gratitude pour l'enseignement que nous avons reçu d'eux dans leur service.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A Monsieur le Docteur R. BOULIN

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

A Monsieur le Docteur A. BERGERET

Membre de l'Académie de Chirurgie

Commandeur de la Légion d'Honneur

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Antoine

A Monsieur le Docteur A. CATTAN

Médecin de l'Hôpital Tenon

Que nous remercions très vivement pour nous avoir confié des observations personnelles pour ce travail.

A Monsieur le Docteur Henri MARION

Médecin Assistant à l'Hôpital Bicêtre

Témoignage de mon amitié bien cordiale

A Monsieur le Docteur Jean PARAF

Médecin de l'Hôpital Bichat

Respectueux hommage.

A Monsieur le Docteur Robert MERGER

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

Accoucheur de la Clinique Tarnier

A Monsieur le Docteur Michel CONTE

Ancien Chef de Clinique a la Faculté de Médecine de Paris

Médecin Assistant de l'Hôpital Necker

En témoignage de mon vif attachement et de ma reconnaissance pour l'enseignement si éclairé que j'ai reçu d'eux.

A MES CHERS AMIS

Monsieur le Docteur André AKAKPO

Monsieur le Docteur Albert AOUN

En preuve de ma très sincère amitié et de mon affectueux souvenir de nos études à Paris.

A Monsieur André PARAF

Interne des Hôpitaux de Paris

En gage de mon amitié bien sincère.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. JEANBRAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. EUZIERE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. RIMBAUD

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GIRAUD

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TERRACOL

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. DEJEAN

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MASSABUAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VIDAL

Qu'il veuillent bien trouver ici l'expression très respectueuse de notre reconnaissance pour nous avoir permis de bénéficier de leur enseignement durant l'année que nous avons passée dans leur service.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

A MON CHER MAÎTRE ET AMI

Monsieur le Professeur Marcel CARRIEU

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Montpellier

En hommage respectueux de profonde reconnaissance et affection pour le bienveillant accueil qu'il m'a fait dans son Laboratoire, et pour les preuves d'amitié et de sympathie qu'il m'a manifestées durant tout le temps que j'ai passé auprès de lui.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

Henri SERRE

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Montpellier

Edouard FASSIO

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Montpellier

Louis GONDARD

Chef de travaux à la Faculté de Médecine de Montpellier

Que nous remercions pour leurs précieux conseils et leur enseignement au cours de notre permanence à la Clinique Saint-Eloi et à l'Hôpital Général.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE LISBONNE (Portugal)

MONSIEUR LE PROFESSEUR EGAS MONIZ

MONSIEUR LE PROFESSEUR FRANCISCO GENTIL

MONSIEUR LE PROFESSEUR REYNALDO DOS SANTOS

MONSIEUR LE PROFESSEUR ADELINO PADESCA

MONSIEUR LE PROFESSEUR EDUARDO COELHO

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude et de mes vifs remerciements pour l'aimable accueil qu'ils m'ont réservé dans leur service de l'Hôpital Santa Marta durant le temps que j'ai passé à Lisbonne.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

FRANCIS CO CABRAL SACADURA

Ex-Directeur de la Maternité Alfredo Costa de Lisbonne

JOAO ANTUNES LEAL

Médecin de l'Hôpital Santa Marta de Lisbonne

FRANCISCO DOS SANTOS PEREIRA

de la Faculté de Médecine de Lisbonne

En preuve de mon amitié et de ma sympathie bien vive.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

INTRODUCTION

Nous nous proposons d'étudier dans ce travail, les cirrhoses secondaires aux hépatites ictérigènes. C'est on le sait une des complications les plus graves de l'ictère infectieux, maladie ordinairement si bénigne. Ces cirrhoses sont devenues, depuis quelques années, une maladie pleine d'actualité. Leur étude a surtout commencé en Allemagne après la guerre de 1914-1918, et on doit surtout citer parmi les auteurs qui ont apporté la contribution la plus importante à l'étude de ce sujet, les noms de Herxheimer, Lepehne, Umber, Reiche, etc. Les observations du même ordre se sont accumulées par la suite dans les pays scandinaves, et la monographie de Bergstrand fait état d'un grand nombre de ces cirrhoses post-ictériques. En France, l'affection restait une maladie très rare faisant l'objet presque pour chaque cas d'une communication particulière. C'est ainsi que surtout à partir de l'année 1936 ont paru les publications isolées de Chiray, de Justin-Besançon, de Chabrol, Fiessinger, Albot et leurs collaborateurs, ayant trait à des observations rappelant celles des auteurs allemands et scandinaves. Mais surtout depuis la guerre 1939-45, parallèlement à une augmentation considérable de cas d'hépatites infectieuses épidémiques, les cirrhoses post-ictériques semblent être beaucoup plus fréquentes. Cette augmentation de leur nombre et de leur gravité n'intéresse pas que la France, mais se retrouve également dans tous les pays limitrophes. C'est ainsi qu'en Belgique, Van Der Hoeden, vient de consacrer un excellent travail aux hépatites ictérigènes évoluant vers la cirrhose. En Suisse, Alphonse et Junet, de la Clinique du Professeur Roch, ont consacré toute une série de mémoires aux séquelles graves des hépatites ictérigènes, parmi lesquelles on trouve un certain nombre de cirrhoses d'évolution sévère.

Ce même sujet vient d'être l'objet d'un remarquable rapport du Professeur Chabrol à la dernière réunion des études physiopathologiques du foie, présidée à Vichy par le professeur Loeper.

Il n'est pas dans notre sujet de reprendre toutes ces études dans une sorte de revue générale des faits. Notre contribution sera d'étudier dans leurs détails, une série de huit observations appartenant à notre Maître et Ami, le Docteur Caroli, et qu'il a pu observer dans sa pratique privée et hospitalière en l'espace d'une seule année (1945).

Le fait que ces huit observations ont pu être recueillies par le même auteur, en un temps relativement court, montre assez que, pour la France tout au moins, le pronostic des ictères par hépatites s'est, dans une certaine mesure, aggravé au fur et à mesure que l'épidémie d'hépatite infectieuse s'est davantage étendue à travers le pays. Nous sommes encore loin, il est vrai, de la gravité évolutive qui a été observée en Allemagne après la dernière guerre et en Suède un peu plus tard.

Après les remarquables travaux consacrés à ce sujet par Chabrol, Fiessinger, Delort, etc., nous n'aurions pas estimé intéressant, à l'occasion de cette série de cas récents et personnels du Docteur Caroli, de reprendre l'étude de la cirrhose post-ictérique, si cette casuistique d'une année n'offrait pas la particularité très intéressante, de réunir une très grande variété de formes anatomo-cliniques, avec certains aspects qui ne nous semblent pas avoir été observés jusqu'ici.

C'est ainsi que, dans un premier groupe de cas, nous retrouvons deux observations qui rentrent parfaitement dans la classe de la *Cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory,* si bien étudiée récemment dans son dernier livre par le regretté Professeur Noël Fiessinger ; c'est à ce type de lésion que se rattache la plupart des formes cliniques étudiées en Allemagne par Herxheimer, Lepehne, etc., et en Suède par Bergstrand. Nous ne rapporterons que pour mémoire, les observations de cette catégorie, et parce que l'une d'entre elles suivie d'une autopsie complète nous permettra de reproduire une iconographie particulièrment caractéristique.

Nous insistons davantage sur des formes qui sont beaucoup plus rares sinon entièrement inédite.

Dans trois de nos observations, l'*hypertrophie hépatique* a été très considérable et pour une d'entre elles, la dureté et les irrégularités du parenchyme hépatique imposaient d'une façon absolue, du point de vue clinique, le diagnostic de cancer du foie.

La troisième catégorie de faits est beaucoup plus rare encore puisque, chez un sujet atteint indiscutablement d'une hépatite épidémique ictérigène, la séquelle évolutive a affecté l'allure clinique d'une cirrhose hyper-splénomégalique qui pouvait en imposer cliniquement pour une maladie de Banti. Ce malade a été confié au Docteur Caroli par son ami le Docteur Cattan.

La dernière classe est sûrement la plus intéressante, et elle ouvre, croyons-nous, des aperçus nosologiques nouveaux. Une observations du Professeur Agrégé Boulin et du Docteur Caroli, permet de supposer que le virus de l'hépatite ictérigène est, non seulement capable d'entraîner une cirrhose grave, mais peut être à l'origine du cancer primitif du foie, et nous sommes heureux, de pouvoir rapporter dans ce travail la reproduction des aspects histologiques qui permettent d'établir la filiation entre l'atrophie cirrhogène aiguë et la dégénérescence maligne des travées et des canalicules biliaires.

Nous croyons donc pouvoir, dans ce travail, montrer les aspects divers et le plus souvent redoutables que peuvent revêtir actuellement les séquelles évolutives intrahépatiques des ictères infectieux réputés bénins.

CHAPITRE I

ETIOLOGIE

Nous sommes obligés de reconnaître, dès le début de ce travail, que nous n'avons pas la preuve absolue de l'étiologie des cirrhoses que nous rapportons. Pour chaque cas, nous sommes certain qu'il ne s'agit pas, selon la terminologie très appropriée employée par le Professeur Chabrol, « d'ictère révélateur d'une cirrhose préexistante ». Dans tous les cas, la rétention biliaire a coïncidé avec le début de l'hépatite et les symptômes cirrhotiques n'ont exprimé que l'aggravation secondaire des dégâts parenchymateux.

Nous pensons qu'il est probable que le virus de l'hépatite épidémique a été l'origine de tous ces ictères, mais ce n'est là qu'une présomption par élimination ; nous n'apportons, en effet, malheureusement aucune preuve biologique de la nature virulente de la maladie dans nos observations. Il est pratiquement impossible, en France, de trouver des volontaires comme en Amérique à qui inoculer le sérum des malades observés, et le Docteur Caroli a toujours regretté, d'autre part, de n'avoir pas été à même de pratiquer, avec le sérum de ses malades, la réaction de déviation du complément, selon la méthode de Findley et de ses collaborateurs qui ont su préparer un antigène avec le foie d'un malade ayant succombé à une atrophie jaune aiguë.

La notion de contagion et d'épidémicité ne se retrouve très nette que dans l'observation n° 6 des Docteurs Cattan et Caroli. Dans la plupart des cas, la maladie est survenue chez chaque sujet à titre épisodique, et on ne peut retenir que la notion générale d'une augmentation actuelle et globale pour la France des cas d'ictère infectieux bénins. Notre série d'observations n'a pas, du point de vue étiologique, l'allure épidémique tellement re-

marquable rélevée par Schüller dans quatre vingt-seize cas de cirrhoses du foie chez l'enfant, dont quatre vingt-onze venaient du même district du Tyrol. Une pareille apparition endémique n'a pas été encore signalée ni en Europe, ni en Amérique. On se souvient des cirrhoses ictérigènes endémiques du Bengale qui ne frappent que les Hindous, mais pour lesquelles ont avait surtout incriminé une alimentation des enfants trop riche en épices. Dans les observations de Schüller, au contraire, le début pseudo-grippal est tout à fait en faveur de l'hépatite épidémique infectieuse et contagieuse. L'ictère peut être à rechute mais il laisse après lui une cirrhose du foie avec grosse rate et ascite. La leucocytose, dans tous ces cas, nous a paru extraordinaire. Là également, on note une certaine variabilité de type anatomo-clinique. Si dans la majorité des cas, l'auteur indique qu'il s'agit de cirrhose atrophique, il trouve, que dans deux cas, il s'agissait de cirrhose hypertrophique et dans deux autres, de cirrhose biliaire.

Dans les deux tiers seulement de nos observations, le début aigu, pyrétique, pseudo-grippal a été indiscutable. Les autres cas s'apparentaient plutôt à ce qu'on a convenu d'appeler « l'ictère catarrhal », mais il ne nous semble pas que l'on doive se laisser entraîner à la suite des travaux faits par certains auteurs allemands pendant la dernière guerre, à séparer sur des différenciations subtiles l'ictère catarrhal de l'ictère épidémique. Il est certain que, dans beaucoup de cas, l'épisode infectieux et pyrétique du début a pu passer inaperçu si le malade a négligé de prendre systématiquement sa température. Plus convaincants encore sont les faits rapportés par le Professeur Chabrol au dernière Congrès de Vichy, concernant une épidémie d'ictère familial au cours de laquelle certains sujets frappés ont présenté le début pseudo-grippal le plus typique, tandis que, chez les autres, l'allure clinique de la maladie a été celle d'un ictère catarrhal apyrétique d'un bout à l'autre de son évolution.

Comme nous l'avons dit, dès le début de ce chapitre, l'étiologie virulente supposée de ces ictères cirrhogènes n'est vraisemblable pour tous ces cas, que parce que, d'une part, plus de la moitié de ces sujets sont très jeunes et que surtout, d'autre part, aucune autre étiologie ne peut être retenue. Aucun de ces malades, en effet, n'était syphilitique et n'avait subi de traitement

médicamenteux arsénical en particulier. Aucune autre thérapeutique pouvant léser le foie, n'avait été utilisée chez eux (atophan notamment).

L'alcoolisme a pu être éliminé avec certitude dans tous les cas, d'ailleurs il est très remarquable d'assister à l'accroissement statistique de cirrhoses post-ictériques dans les milieux hospitaliers français, alors que, par la force des choses, dans ce pays, l'alcoolisme a presque entièrement disparu dans les mêmes conditions d'observation.

Les cas que nous rapportons n'ont trait qu'à des malades chez lesquels l'hépatite aiguë d'origine se traduit cliniquement par un ictère d'emblée. Suggérons que ce peut être restreindre beaucoup trop le champ des hépatites épidémiques cirrhogènes. Il apparaît indiscutable, en effet, qu'en temps d'épidémie toutes les hépatites aiguës de même étiologie ne vont pas jusquà l'ictère par rétention. Il y a longtemps qu'Eppinger a tracé le tableau clinique de « l'ictère catarrhal sans ictère ». Notre Maître et Ami, le Docteur Caroli, avait dans ses dossiers quatre observations de sujets dont l'hépatite aiguë se traduisit par une galactosurie massive sans rétention biliaire marquée. Il est possible que l'hépatite aiguë puisse évoluer à bas bruit vers une cirrhose, dont plus tard l'étiologie sera absolument impossible à déceler, si la phase initiale n'a pas été reconnue.

Quoi qu'il en soit, ces cirrhoses secondaires aux hépatites aiguës, contribuent au démembrement du groupe des cirrhoses d'origine inconnue. On sait, qu'en France, ce groupe disparaissait à l'ombre des cirrhoses alcooliques qui concernaient de beaucoup la majorité des cas. Il n'en est pas de même dans beaucoup d'autres pays, et il est possible qu'un grand nombre de cirrhoses hépato-spléniques dites primitives, si souvent rencontrées dans les pays du bassin méditerranéen relèvent d'affection à virus voisin ou semblable à celui de l'hépatite épidémique ictérigène qui a toujours eu sa géographie d'élection dans ces mêmes contrées.

CHAPITRE II

FORMES ANATOMO-CLINIQUES

a) Ictère grave prolongé cirrhogène par atrophie subaiguë du foie

Cette première forme clinique est fréquente et anciennement connue ; c'est la plus caractéristique et la mieux décrite de toutes les cirrhoses post-ictériques du foie. Nous pensons que la terminologie que nous avons employée pour la désigner est à la fois exacte et explicite. Elle appartient à MM. Chiray, Albot et Bouvrain. Nous regrettons seulement qu'elle n'ait pas la concision de la dénomination anglaise « yellow atrophic cirrhosis » qui est concise anatomiquement, très précise et suffisamment caractéristique. Si on ne se sert pas de la dénomination anatomoclinique que nous proposons, il faut avec Fiessinger désigner cette maladie du nom de ses parrains qui sont un Français : Mossé ; un Allemand, Marchand ; un Américain, Mallory. Toutes les autres dénominations proposées, étant beaucoup trop incomplètes, prêtent à confusion. Atrophie subaiguë (Lepehne), Cirrhose aiguë (Reiche), Hépatite interstitielle flaccide (Antonelli), Cirrhose cicatricielle aiguë (Fiessinger).

Dans les dossiers de notre Ami le Docteur Caroli, nous avons trouvé deux observations appartenant à cette forme anatomoclinique. L'une comporte une étude clinique et anatomique complète ; pour l'autre, il n'a pas été possible de pratiquer l'autopsie. Au point de vue international, ces observations peuvent paraître tout à fait classiques. En France, elles ne sont pas encore assez banales pour qu'il n'y ait aucun intérêt à les rapporter. On se rapportera à la thèse de Delort, faite dans le service du Professeur Moreau, pour avoir un très bon aperçu d'ensemble

concernant l'ictère grave prolongé par atrophie subaiguë du foie. Si nous rapportons ces deux observations, c'est que, d'une part, elles sont très caractéristiques tout en ayant des particularités évolutives intéressantes à étudier et que, d'autre part, elles vont nous donner un élément de comparaison pour étudier ensuite les autres formes plus rares dans la littérature des cirrhoses post-ictériques jusqu'ici publiées.

OBSERVATION N° 1

M. Ch. . . ., âgé de 25 ans (malade des Docteurs J. Caroli et Borghida).

A la fin du mois d'août 1945, le sujet a de la diarrhée (2 à 3 selles quotidiennes, abondantes, très liquides). Il est à noter, qu'une dizaine de jours auparavant, le malade, alors en vacances en Eure-et-Loire, a pris quelques bains de rivière. La diarrhée, qui ne s'accompagne pas de douleurs, est temporairement améliorée par des pansements intestinaux et réapparaît par intermittence.

Devant sa persistance, un médecin, consulté vers le 15 septembre, constate un subictère des conjonctives. Rapidement s'installe un ictère franc généralisé aux téguments et aux muqueuses, les urines peu abondantes, foncées. L'apparition de l'ictère n'a été marquée par aucun mouvement thermique, par aucune manifestation douloureuse ; seule est à signaler l'anorexie importante.

L'ictère persiste ainsi, sans modification ; vers le 12 octobre, apparition de nausées, de vomissements ; à cette époque, le malade dit qu'il se sentait fiévreux, mais n'a pas pris sa température.

Le 15 octobre, il consulte à Necker ; outre l'ictère, on constate la présence d'une rate augmentée de volume et on porte le diagnostic d'ictère infectieux. Les traitements institués n'amènent aucune modification de son état ; l'ictère s'accroît d'intensité, l'anorexie persiste, le sujet se plaint de douleurs et remarque l'apparition facile de gingivorragies.

Du 15 octobre au 15 novembre, il ne se produit que des variations légères de l'ictère et, à partir du milieu de novembre, on assiste à l'installation d'une *ascite*.

Le 25 survient une complication brutale. Le malade se plaint d'une douleur abdominale atroce, irradiant à l'hypogastre, sans vomissements mais avec arrêt des gaz et des matièrs, élévation thermique à 38° 5. C'est à ce moment qu'il est examiné par le Docteur Caroli qui constate un ictère intense avec décoloration des matières, un abdomen météorisé qui empêche le palper du foie et de la rate, une circulation collatérale déjà marquée dans l'hypocondre droit, mais surtout une sensibilité si vive de l'abdomen dans toute son étendue, que le diagnostic qui paraît le plus vraisemblabe est, sans qu'on en puisse connaître la porte d'entrée, celui de l'infection secondaire d'une ascite préexistante. C'est dans ces conditions, qu'on demande au Professeur Agrégé Boulin de vouloir bien admettre le malade dans son service pour qu'il puisse bénéficier d'une traitement par la pénicilline. A ce moment, notre ami le Dr Lavergne a pratiqué d'urgence une série d'examens qui montraient, contrairement à notre attente, que le liquide d'ascite, bien que très trouble d'aspect, ne contenait pas de germes visibles et sa culture fût négative, mais elle présentait des caractères cyto-chimiques un peu discordants. Avec un taux d'albumine à 10 g. par 1000, la réaction de Rivalta était négative et pourtant la formule cytologique donnait 60 p. 100 de polynucléaires et 40 p. 100 de cellules endothéliales.

Voici le résultat des autres examens de laboratoire faits à cette période :

Urines :

650 cc par 24 heures :	pigments biliaires	+ + +
	sels biliaires	+ +
	urobiline	+ +

Sang :

Cholémie	0 g. 100 par litre
Cholalémie	0 g. 048
Urée	0 g. 28
Cholestérol total	0 g. 92
Cholestérol estérifié	0 g. 36

$$\text{Rapport : } \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Cholestérol estérifié}} = 2$$

Sérine ..... 28 g. p. 1000
Globuline ..... 32 g. 3 p. 1000

$$\text{Rapport : } \frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 0{,}86$$

Galactosurie provoquée :

	Volume des urines	*Concentration*	*Débit*
Avant épreuve	800 cc	0 g.	
1 h. après ingestion	28 cc	7 g. 9	0,22
2 h. après ingestion	48 cc	32 g. 8	1,57
3 h. après ingestion	50 cc	53 g.	2,65
4 h. après ingestion	54 cc	23 g.	1,24
			5,68

Globules rouges 3.540.000
Globules blancs 5.200
Polynucléaires neutrophiles 62
— éosinophiles 7

Temps de saignement : 4 m. 30
Temps de coagulation : 12 m.
Prothrombine (méthode de Quick)

Temps de Quick : 28 sec. 5
Taux de prothrombine : 18 p. 100

Le malade est soumis à un traitement par la pénicilline de 100.000 unités par jour pendant six jours. Ce traitement paraît responsable de la transformation de l'état général et la disparition des douleurs et de la fièvre. Après la crise douloureuse, l'ictère, qui avait foncé, disparaît complètement dans les jours suivants ; le tableau clinique est alors entièrement dominé par l'ascite. Malgré le jeune âge du sujet, l'aspect est celui d'une cirrhose de Laënnec ; la circulation collatérale est très marquée, le météorisme très important ; l'ascite devient rapidement très

abondante avec un œdème considérable des membres inférieurs. Le 7 décembre, on est obligé de faire une ponction évacuatrice ; l'examen du liquide montre :

Albumine	8 g. par litre
Lymphocytes	76
Polynucléaires	24
Quelques cellules endothéliales	
Assez nombreuses hématies	

Immédiatement après la ponction, le foie n'est pas perceptible, restant bloqué sous les fausses-côtes ; il en est de même pour la rate.

Le 31 décembre, l'état du malade s'aggrave subitement, à la suite d'une douleur extraordinairement violente dans le creux épigastrique qui lui arrache des cris, il tomba dans un état comateux, dont il ne sera pas possible de le retirer jusqu'à la mort survenue le 3 janvier, malgré des doses considérables de pénicilline associées à une perfusion de sérum glucosé hypertonique intraveineux et des injections d'insuline et d'extrait hépatique.

Autopsie le 4 janvier :

1) Dilatation aiguë de l'estomac, énorme dilatation aiguë du duodénum se poursuivant un peu au delà de la pince mésentérique ; l'estomac ne contient que du gaz, le duodénum contient un liquide brunâtre ; piqueté hémorragique de la muqueuse gastrique.

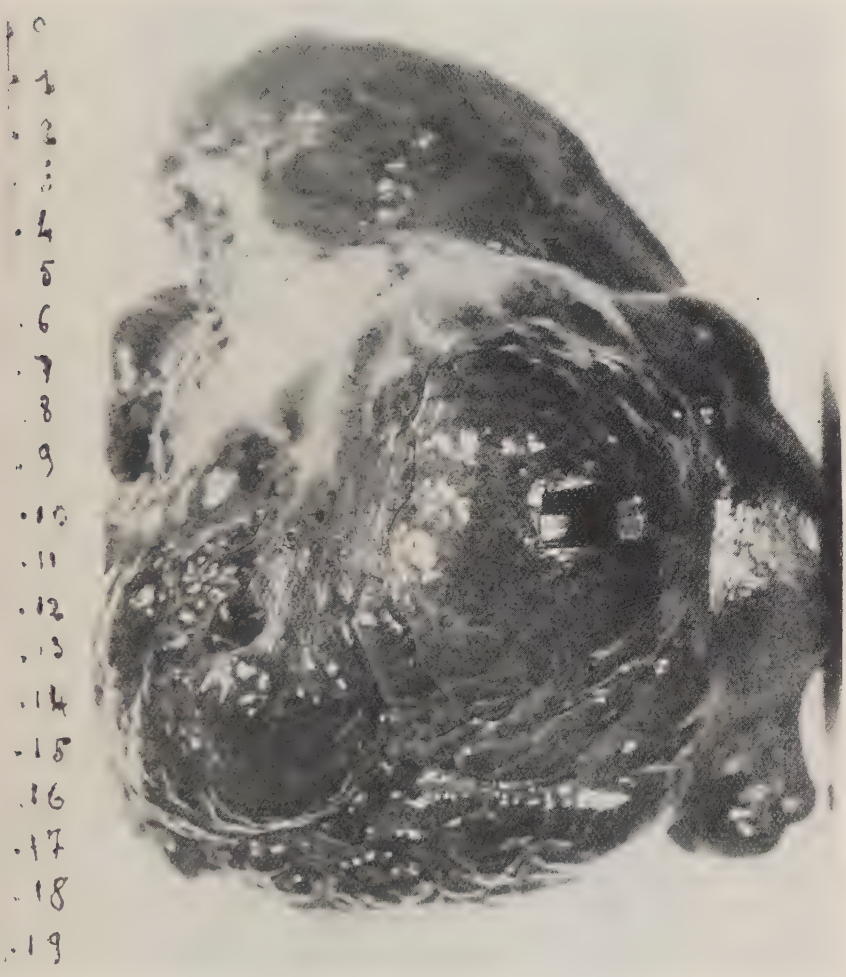
2) Foie atrophié (950 g.) de coloration bleue sauf sur un bord. Son aspect est cirrhotique.

Sur sa face antérieure, on voit à partir du bord antérieur très aminci :

1°) une bande de tissu hépatique de 4 à 5 cm. de large, surplomblée par la saillie de nodules d'apparence hyperplasique ; l'un d'entre eux a le volume d'une orange et une surface légèrement irrégulière. Il occupe la partie gauche du lobe droit ;

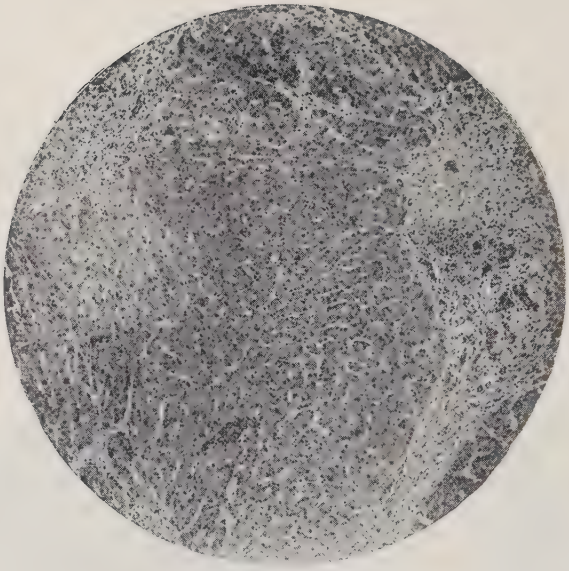
2°) derrière lui, une saillie de grandes dimensions, mais de consistance plus molle ;

3°) sur le lobe gauche, une saillie plus irrégulière.



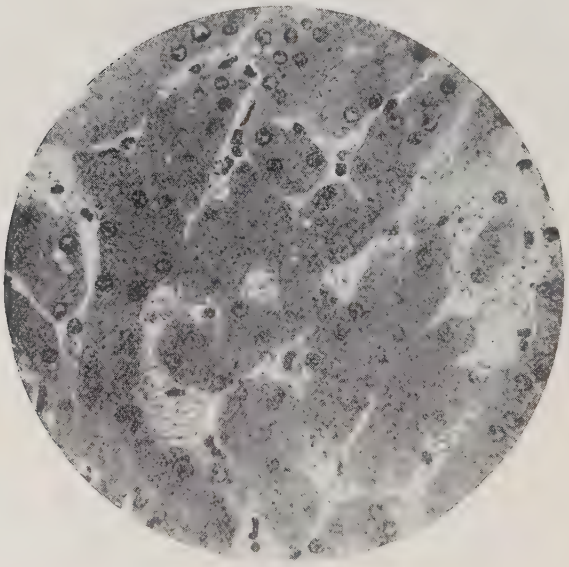
Observation N° 1. — Fig. 1

Cirrhose par atrophie subaiguë. Aspect du foie atrophié (950 gr.) ; l'atrophie de la structure fait ressortir le volumineux nodule de la convexité.



Observation N° 1. — Fig. 2

Fragment prélevé au niveau de la grosse saillie du lobe droit du foie : placards de parenchyme hépatique séparés par des bandes nécro-cicatricielles.



Observation N° 1. — Fig. 3

Même fragment hépatique que le précédent. (Vu à un grossissement 400) ; cellules hépatiques relativement bien conservées.

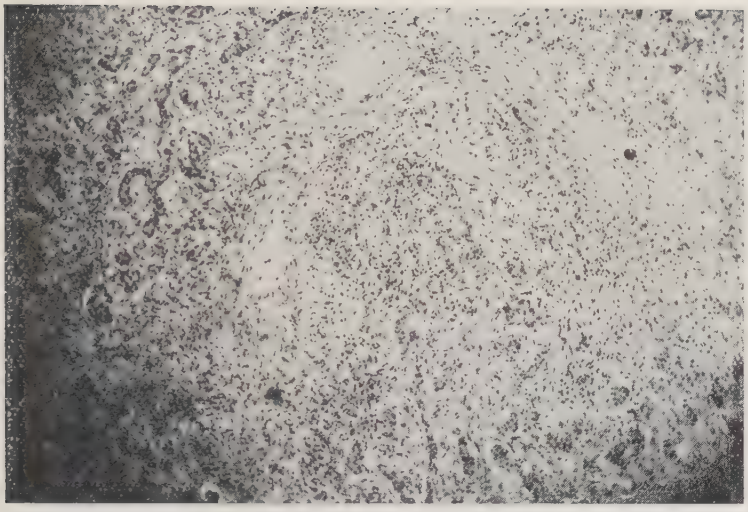
Le prélèvement n° 1° a été pratiqué au niveau de la grosse saillie du lobe droit, qu'on dirait représenter un foyer adénomateux d'hyperplasie compensatrice. En réalité, il faut se demander si dans ce cas, la saillie n'est pas surtout le résultat de l'affaissement des zones avoisinantes où l'atrophie nécrosante est beaucoup plus accentuée. En effet, si dans cette zone la plus grande partie du tissu hépatique est faite de travées dont les éléments épithéliaux sont relativement bien conservés, l'ordonnance lobulaire n'est plus reconnaissable et les placards de parenchyme hépatique restant sont séparés les uns des autres par des bandes ou de larges étendues de *zones nécro-cicatricielles* riches en néo-canalicules biliaires. Par les colorations électives du collagène, on voit bien que dans ces placards il s'agit moins d'un tissu fibreux constitué que de résidu nécrotique prenant mal la coloration. En bien des endroits, ce qui frappe dans ces zones, où la structure hépatique est entièrement collabée par suite de la fonte autolytique des éléments trabéculaires, c'est la dilatation considérable des capillaires, réalisant de véritables zones angiomateuses. Quand on étudie les éléments trabéculaires restant à un fort grossissement, on note une congestion des sinusoïdes, une importante surcharge pigmentaire des cellules, une visibilité remarquable des capillaires intercellulaires et de très rares points de surcharge graisseuse. La structure nucléo-protoplasmique est relativement bien conservée.

Les fragments de tissu qui ont été pris, soit au niveau du lobe gauche, soit surtout au niveau du bord antérieur du foie montrent des plages très étendues où le collapsus de la structure hépatique est complet. Dans ces zones, il n'y a plus un seul tronçon de travée hépatique reconnaissable, on ne retrouve plus qu'une intrication de fibroblastes d'éléments lymphoïdes. C'est surtout à la périphérie des lésions que l'abondance extraordinaire de néo-canalicules permettrait de reconnaître la nature de la lésion. Le fragment prélevé au niveau du lobe gauche représente une transition entre les lésions extraordinairement accentuées du bord antérieur et celles de la face antérieure du foie, envisagées au niveau de l'énorme saillie nodulaire.

Du point de vue *clinique*, l'évolution de la maladie chez ce jeune sujet, jusque là bien portant, a été des plus caractéristique.

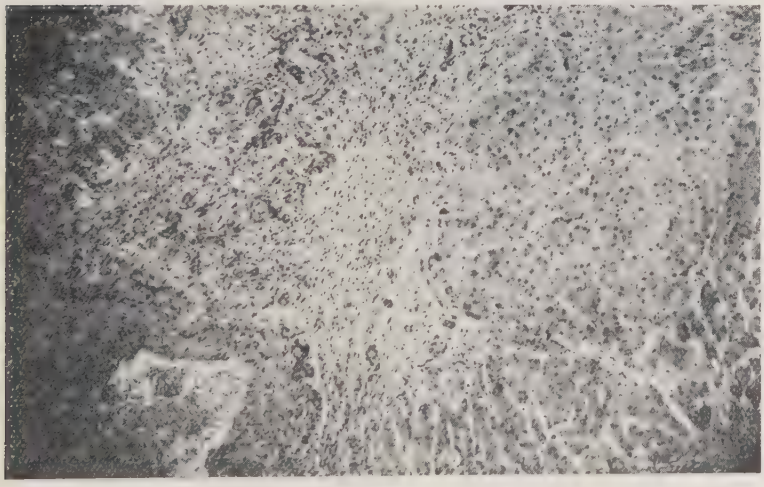
Il n'y a pas lieu de s'étonner de la longueur de la phase prodromique et de ses troubles intestinaux ; elle a été relativement courte comparée à certaines observations de Bergstrand où les phénomènes *pré-ictériques* s'étalent sur des semaines, voire même sur des mois. La seconde phase a été *ictérique* simple et considérée par les médecins qui l'ont traitée comme traduisant un ictère catarrhal banal. La phase *ictéro-ascitique* a duré une quinzaine de jours et c'est sur son évolution que nous aurons particulièrement à revenir. L'ictère a disparu au cours de la quatrième phase évolutive de la maladie, phase ascitique pure, bientôt compliquée de grands œdèmes des membres inférieurs et qui réalisait, avec sa circulation collatérale caractéristique, le type le plus pur, du point de vue clinique, de cirrhose de Laënnec, dont le trait surprenant, si l'on n'avait pas connu les antécédents, eut été son installation chez un sujet aussi jeune. La période terminale ou de coma s'est installée d'une façon inattendue en pleine période d'amélioration clinique par des douleurs atroces épigastriques et a résisté à tous les traitements, bien que le malade ait survécu trois jour entiers sans connaissance.

Nous voudrions souligner l'intérêt de la *complication d'allure péritonitique* survenue au cours de la phase ascitique de la maladie. Cliniquement, en raison des douleurs aiguës diffusées à tout l'abdomen, de l'élévation thermique et de la contracture avec hypéresthésie de toute la paroi du ventre, aucun autre diagnostic n'était possible, que celui de greffe infectieuse secondaire. La recherche pour trouver une porte d'entrée était cependant restée vaine ; en particulier, il n'y avait ni angine ni complication pulmonaire et nous nous étions rattachés à un point de départ intestinal bien qu'il n'y ait eu aucune manifestation entéro-colitique nette. Le succès apparent de la pénicillinothérapie intensive instituée dans le service du professeur Boulin semblait confirmer le diagnostic d'ascite infectée. Cependant cette hypothèse ne pût être retenue comme vraisemblable dès que nous avons eu en mains les résultats de laboratoire concernant la formule cyto-chimique et bactériologique de l'ascite. Seul pouvait cadrer, avec notre diagnostic clinique, l'aspect puriforme du liquide et le chiffre très élevé des polynucléaires d'ailleurs revenu à un taux beaucoup plus bas au cours des ponctions ultérieures :



Observation N° 1. — Fig. 4

Fragment hépatique prélevé au niveau du lobe gauche : zone de nécrose ; intrication de fibroblastes et d'éléments lymphoïdes.



Observation N° 1. — Fig. 5

Fragment hépatique intermédiaire à la zone de nécrose et à la saillie nodulaire du lobe droit.

Observation N° 1. — Fig. 6

Fragment hépatique du lobe gauche : zone de nécrose avec pseudo-néocanalicules biliaires.

rappelons qu'il était de 60% le 25 novembre et n'était plus que de 24% huit jours après ; la réaction du Rivalta était négative, le taux d'albumine n'excédait pas 10 g. et la culture faite, dans de bonne conditions, est restée stérile. Il s'agit donc d'une poussée puriforme aseptique au cours de l'évolution d'une ascite cirrhotique. On peut se demander si cette complication n'est pas sous la dépendance directe d'une exacerbation de virulence de la maladie, puisqu'il n'a pas été possible malgré la brusque poussée de polynucléaires, de mettre en évidence un germe d'infection secondaire : quant au faible taux de l'albumine, Levesque a fait remarquer que même en présence d'infection secondaire certaine l'albumine peut rester basse, sans doute noyée dans un abondant transsudat. Ces réactions puriformes ne sont pas exceptionnelles. Lepehne en avait observé à plusieurs reprises. Dans l'observation récente de Justin-Besançon et ses collaborateurs, l'ascite avait exactement les mêmes caractères de 70 à 88% de polynucléaires contrastant avec un taux d'albumine de 7 à 15 gr p. 1000. Nous-mêmes, venons de faire des constatations analogues, mais vraiment plus complexes à cause des antécédents de la malade. Il s'agissait d'une femme opérée et guérie d'un énorme kyste hydatique du foie. Deux mois après l'intervention survient un ictère subfébrile. On pense à la possibilité d'une compression et on envisage la nécessité de réintervenir ; mais une épreuve de galactosurie provoquée très positive oriente vers le diagnostic d'hépatite ictérigène surajoutée et fait laisser la malade au traitement médical. Au cours de l'évolution de cet ictère survient une ascite dont le liquide louche contenait 10 g. d'albumine par litre avec un taux de 70 % de polynucléaires non altérés, la culture restant négative. Cette ascite se résorbe et l'ictère guérit complètement et définitivement si bien que, sans pouvoir en apporter la preuve, on pense que dans ce cas, malgré les antécédents hépatiques si chargés, il s'agissait d'une hépatite ictérigène banale compliquée d'une poussée d'ascite puriforme aseptique.

La *période de coma* étant survenue au moment des vacances du Jour de l'An, nous regrettons que la maladie, à cette phase, n'ait pas pu, du point de vue biochimique, être étudiée de la façon tout à fait exemplaire instituée par Decourt au cours de deux remarquables observations personnelles. Notre regret est d'autant plus

grand que l'autopsie complète pratiquée chez ce sujet a montré qu'il n'existait pas, chez cet individu très jeune, d'autres altérations organiques que la fonte autolitique du foie. Ces atrophies réalisant une sorte d'hépatectomie expérimentale spontanée chez l'homme. *La dilatation aiguë de l'estomac* que nous avons trouvée sur le cadavre n'est peut-être qu'un phénomène agonique, mais nous ne sommes pas sûrs qu'elle ne soit pas pour quelque chose dans les violentes douleurs épigastriques éprouvées par le malade avant son agonie et qu'on rapporte habituellement au processus autolytique intrahépatique, sans préciser par quel mécanisme une pareille lésion peut entraîner des douleurs si violentes.

Les *lésions anatomiques* sont si caractéristiques qu'elles ne comportent que peu de commentaires. La potographie que nous reproduisons ci-contre de l'aspect macroscopique du foie, où l'atrophie de la structure fait saillir davantage le volumineux nodule de la convexité, suffit à affirmer qu'on est, dans ce cas, en présence de l'affection si remarquablement décrite par Mallory, par Marchand et par tous les auteurs allemands, suédois et français que nous avons cités au début de ce travail. Dans son remarquable article consacré à cette affection, le Professeur Fiessinger dit, à son propos, « que le processus cirrhotique est ici le même que dans la cirrhose de Laënnec. »

Nous ne croyons pas qu'il y ait lieu d'insister autant sur les analogies de structure que sur les différences. Nous croyons, au contraire, que sans être absolument spécifique la cirrhose des atrophies subaiguës du foie se reconnaît parmi les autres variétés de cirrhoses surtout celle qu'on appelle habituellement la cirrhose de Laënnec. Non seulement le processus de sclérose annulaire est beaucoup moins régulier, mais on observe toujours un contraste frappant entre d'énormes régions entièrement nécrotiques et d'autres qui présentent un aspect d'adéno-cirrhose. Il y a moins remaniement du tissu hépatiqué même dans les espaces de conservation trabéculaire relative, que mutilation de celui-ci. Quand au zones dites scléreuses, elles sont moins constituées par des bandes fibreuse fortement colorées en bleu par le trichrome de Masson par exemple que par de vastes plages ou la nécrose tissulaire reste beaucoup plus importante que la sclérose. Comme Mal-

lory y a bien insisté, c'est le *collapsus* de la structure hépatique qui, dans ces zones, est très caractéristique. Il faut y ajouter la dilatation des espaces sanguins et la profusion surtout périphérique des formations néo-canaliculaires. Nous verrons qu'au cours de notre observation d'atrophie du foie compliquée de cancer primitif, ce sont ces caractères histologiques qui nous ont permis de reconnaître le fond histologique sur lequel la transformation néoplastique s'était sans doute greffée.

L'observation n° 2 d'ictère grave prolongé par atrophie subaiguë du foie ne comporte qu'un examen clinique et biologique. On verra que l'âge plus avancé de la malade et l'allure évolutive de la maladie sembait imposer pour un syndrome ictéro-ascitique d'origine néo-plastique. L'ictère dans ce cas, persista du commencement jusqu'à la fin de l'évolution de la maladie. Les épreuves biologiques n'étaient pas décisives. Malgré l'étendue des lésions du foie, elles ne parlent pas autant dans le sens de l'hépatite qu'au cours de l'ictère catarrhal le plus bénin. Il y a là un paradoxe qui n'a pas manqué d'être signalé par tous les auteurs, en particulier par Fiessinger et Chabrol. Le diagnostic n'a pu être afirmé *qu'après la ponction*, parce que les circonstances anatomiques ont fait que le foie mobile a glissé dans la cavité péritonéale permettant d'être certain de son volume considérablement réduit et de l'induration remarquable de sa structure.

OBSERVATION N° 2

Mme H. J., âgée de 62 ans.

Il s'agissait d'une malade de 62 ans vue par le Docteur Caroli le 20 septembre 1945, mais dont le début des troubles, en réalité, remontait au mois de juillet : troubles intestinaux subaigus, diarrhée, asthénie, apparition d'un ictère rapidement très foncé, avec décoloration des matières, cholurie, cholalurie. Notre ami, le Docteur Reboul, avait déjà fait pratiquer, pensant à une néoplasie du colon, une étude radiologique de l'intestin qui apparut normal, et en octobre, on pouvait constater un syndrome ictéro-ascitique. Le météorisme et l'ascite empêchaient d'apprécier le volume du foie. La rate, par ailleurs, n'était pas perceptible et,

malgré l'allure évolutive de l'affection, on ne pouvait éliminer totalement l'hypothèse d'une hépatite ictérigène. On a cherché à en faire la preuve par les examens de laboratoire ; or, aucun d'entre eux ne permet une conclusion formelle ; la galactosurie était assez nettement positive, mais ne dépassait pas 15 gr pour 1000 à la seconde heure ; le taux de cholestérol total et du cholestérol estérifié plaidait plutôt dans le sens d'un ictère mécanique. L'ascite devenant très abondante nécessita une ponction évacuatrice, qui permit d'affirmer l'atrophie scléreuse du foie. En effet, on perçut un foie, tombant dans la cavité abdominale, extrêmement dur, très diminué de volume, à peine plus gros que les deux poings.

L'ascite s'est renouvelée, a nécessité une autre ponction ; l'ictère n'a jamais diminué et la malade est morte après six mois d'évolution. Donc, cette forme représente une maladie évoluant en deux phases seulement : phase de troubles digestifs et l'ictère et phase ictéro-ascitique, l'ictère persistant jusqu'à la mort.

Voici l'ensemble des examens pratiqués par le laboratoire Bruneau à la date du 24 septembre 1945 :

Examen de sang du 24 septembre 1945

Azotémie

Méthode gazométrique appliquée au sérum, après déprotéinisation selon Moog.

Sérum examiné :

Urée	0 gr 48
Azote urétique	0 gr 224

Examen chimique d'un liquide d'ascite du 24 septembre 1945

Le dosage des protides a donné le résultat suivant :

Protides totaux : 27 gr 86 par litre de liquide.

Le liquide à examiner est citrin et donne après centrifugation un dépôt minime composé de :

Assez nombreux leucocytes presque uniquement lympho.

Assez nombreuses cellules endothéliales souvent en placards.

Pas de cellules atypiques.

Examen de sang du 24 septembre 1945

Dosage des polypeptides

Le dosage a été pratiqué sur le sérum sanguin selon la technique de Goiffon et Spaey.

Sérum examiné	Sérum normal (Valeurs moyennes)
0.049	0 gr 02 à 0 gr 03

L'indice de polypeptidémie exprimé en tyrosine est de 0 gr 049.

Examen du sang du 24 septembre 1945

	Sérum examiné
Cholestérol total	3.60
Cholestérol estérifié	1.50
Cholestérol libre	2.10

$$\text{Rapport} \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = 0.417$$

$$\text{Rapport} \frac{\text{Cholestérol libre}}{\text{Cholestérol total}} = 0.583$$

Hémoglobine : 65 %

Série rouge :

Hématies (par mm³) 4.000.000

Valeur globulaire : 0.81.

Série blanche :

Leucocytes (par mm³) 8.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires { Neutrophiles 72 / Eosinophiles 2 / Basophiles 0

Lymphocites 22

Monocites 4

Examen d'urine du 24 septembre 1945

Réaction : Acide
Densité à —15° : 1.003
Sucre Réducteur : Néant

Epreuve de la galactosurie provoquée du 25 septembre 1945

Le sujet, étant à jeun depuis la veille, a absorbé à huit heures, quarante grammes de galactose chimiquement pur.

Les urines ont été recueillies durant les 24 heures suivantes conformément au tableau ci-dessous :

	Volume émis	*Réaction*	*Densité*	*Sucre réducteur par litre*	*Par échant. (exprimé en galactose)*
Echant. n° 1 émission de 10 h.	55 cc	Acide	1.018	9 gr. 64	0 gr. 53
Echant. n° 2 émission de 12 h.	40 cc	Acide	1.020	15 gr. 89	0 gr. 63
Echant. n° 3 émission suivantes jusqu'à 18 h.	20 cc	Acide	1.020	12 gr. 38	0 gr. 24
Echant. n° 4 émission suivantes jusqu'à 8 heures le lendemain	18 cc	Acide	1,020	néant	néant

b) Cirrhose hépato-splénomégalique

Nous rapportons trois observations concernant cette forme anatomo-clinique.

Une seule d'entre elles a un contrôle anatomique et radiomanométrique; les autres sont des observations purement cliniques. Sauf la première, elles montrent que malgré l'hépatomégalie, la question de durée mise à part, le pronostic des cirrhose post-ictérique avec hypertrophie du foie et de la rate est presque aussi redoutable que celui des formes atrophiques. Nous verrons dans un chapitre ultérieur qu'on ne peut pas se fier à l'amélioration de

l'état clinique ni même à l'évolution des épreuves biologiques pour se départir des réserves qu'on doit formuler quant à l'avenir de ces sujets. Malgré quelques différences individuelles, les trois observations que nous rapportons sont à peu près superposables.

OBSERVATION N° 3

Mme G.... âgée de 60 ans. (Malade du Professeur Cadenat).

Entrée le 15 novembre 1945, *pour ictère franc, généralisé*, apparu depuis un mois.

La malade a été suivie, à partir de 1935, à Lariboisière, pour des crises douloureuses épigastrique tardives, évoluant par période (une à deux par an, en général). Plusieurs examens radiologiques de l'estomac et du duodénum ne décèlent pas la présence d'ulcus. On constate une ptose gastrocolique. Un traitement par pansements gastriques, teinture de belladone, amène la disparition rapide des troubles à plusieurs reprises.

Au mois de mai 1945, surviennent de nouvelles crises douloureuses analogues aux précédentes. Cette période douloureuse se prolonge pendant un mois. Mais, au cours des semaines et des mois qui suivent, la malade reste fatiguée, maigrit; une anorexie s'installe avec dégoût de la viande.

En octobre, apparitoin progressive d'un ictère avec décoloration des matières; il n'y a pas de fièvre; les douleurs épigastriques avaient complètement disparu et, lors de l'apparition de l'ictère, on n'a noté aucune manifestation douloureuse dans la région de l'hypochondre droit.

Le 15 novembre, on est en présence d'un ictère franc généralisé aux téguments et aux muqueuses, les matières (une selle par jour) sont blanchâtres, parfois un peu colorées ; les urines très fortement colorées, presque noires, contiennent en abondance des pigments biliaires, de l'urobiline, mais on note l'absence de sels biliaires à plusieurs examens. Prurit assez intense. L'abdomen est légèrement météorisé; il n'y a pas d'ascite ; le foie, dont le bord supérieur est au 5e espace, déborde très légèrement le rebord costal, sa surface paraît très irrégulière, de consistance ferme ; on a tout-à-fait, au palper, l'impression d'un foie tumoral ; la rate n'est pas perceptible ; le reste de l'examen est négatif.

Examens pratiqués :

Le 14 novembre :

Sang :	Cholémie (Chabrol)	0 gr 32
	Cholalémie	0 gr 056
	Acides gras non saturés	20 gr
	Globules rouges	3.300.000
	Globules blancs	4.800
	Polynucléaires neutrophiles	66 %
	Polynucléaires éosinophiles	2 %
	Moyens mononucléaires	10 %
	Lymphocytes	14 %
	Monocytes	10 %
	Temps de saigement :	7 m
	Temps de coagulation :	8 m
	Signe du lacet :	négatif.

Sur une radiographie faite sans préparation on ne perçoit pas la vésicule bilaire.

Une nouvelle série gastro-duodénale montre un aspect caractéristique d'ulcère du bulbe duodénal avec périduodénite (bulbe en feuille de trèfle).

Le traitement institué (urotropine, cholérétiques) n'amène aucune modification ; l'ictère persiste inchangé.

Le 18 décembre :

Sang :	Cholémie(Chabrol)	0 g. 45
	Cholalémie	0 g. 080
	Cholestérol	3 g. 75
	Acides gras non saturés	26 g. 25

Devant la persistance de cet ictère, on se décide a une intervention exploratrice. Celle-ci est pratiquée le 15 janvier 1945 (Professeur Cadenat) : laparotomie médiane sus-ombilicale ; on tombe sur un énorme foie granité, avec de petites zones violacées extrêmement dures sans noyau d'aspect néoplasique ; il semble

Observation N° 3. — Fig. 7

Radiomanométrie pré-opératoire (ténebryl), morphologie des voies biliaires normales ; passage normal après arrêt du col de la vésicule.

s'agir d'un foie cirrhotique. La vésicule est petite ; ses parois ne sont pas épaissies ; on ne sent pas de calcul. Au niveau du pédicule hépatique, on note de gros ganglions de coloration brunâtre ayant un peu un aspect splénique. La voie bilaire principale n'est pas distendue. Une exploration radiomanométrique des voies biliaires montre un passage normal, après un arrêt au niveau du col de la vésicule.

La rate est de volume et d'aspect normaux. On note encore, au niveau de l'arrière cavité des épiploons, des ganglions aplatis donnant l'aspect d'une petite rate. Un fragment hépatique est prélevé pour biopsie.

Pendant 3 semaines après l'intervention, l'état est inchangé, l'ictère persiste :

Nouveau bilan hépathique le 24 janvier 1946 :

Urines très foncées presques noires : pigments biliaires en abondance, présence d'urobiline, pas de sels biliaires.

Rose bengal : 12

Galactosurie provoquée :

I.	28 gr 88 %	vol. 62 cc	correspondant à 1 gr 80
II.	12 gr 38 %	vol. 65 cc	— 0 gr 21
III.	0 gr		
IV.	0 gr		

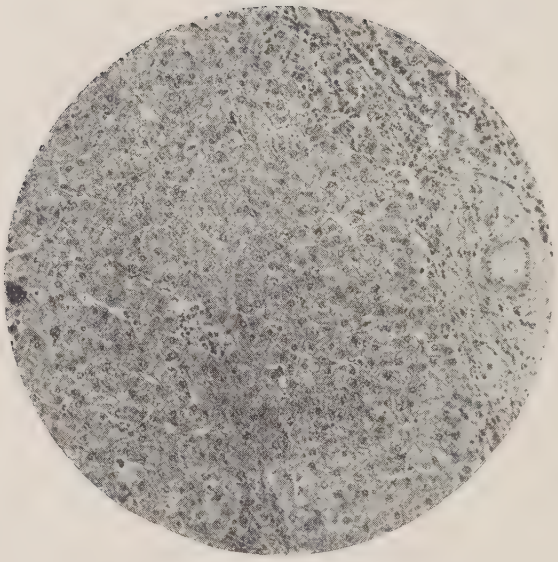
Le 24 janvier 1945 : injection intramusculaire de 40 cc de sérum d'un sujet ayant présenté un ictère infectieux.

Dans le courant de février, l'ictère s'atténue progressivement, les matières se recolorent, les urines s'éclaircissent, mais le volume du foie demeure inchangé ; amélioration nette de l'état général. La malade sort au début de mars.

Examen histologique : (Docteur Rubens-Duval)

Dans son ensemble, le parenchyme hépatique est constitué par de volumineuses cellules claires, gorgées de glycogène et sensiblement normales. Cependant il existe au niveau des espaces portes et au-dessous de la capsule, une hyperplasie modérée de tissu fibreux accompagnée d'infiltrations lymphoïdes qui paraissent constituer un processus de sclérose hépatique débutante.

Il peut paraître abusif de classer cette observation dans le cadre des hépatites ictérigènes épidémiques. Il est, en effet, très difficile d'affirmer sa parenté avec les autres étant donné que l'on manque de test biologique permettant d'affirmer cette infection et, qu'à son défaut, dans cette observation, on n'a pas la notion ni de contagion, ni surtout d'un début nettement infectieux. Mais on sait combien, en milieu épidémique, sont fréquentes les observations où l'ictère s'installe d'une façon si insidieuse qu'il imite, comme dans notre observation, l'allure évolutive d'un ictère néoplasique. N'étaient les énormes modifications du foie, on pourrait penser que cet ictère pouvait être la conséquence de l'ulcère duodénal qui avait évolué antérieurement et ferait rentrer cette observation dans la catégorie des rétentions biliaires consécutives aux ulcères duodénaux. Cette interprétation ne nous paraît pas valable puisqu'il s'agit d'ulcère nettement supra-papillaire et que, d'autre part, il n'y a aucune des caractéristiques angiocholographiques de dilatation et de stase dans la voie biliaire principale, comme on voit encore dans l'ictère secondaire aux ulcères du tractus digestif. C'est pourquoi, malgré des anomalies évolutives, nous pensons qu'il faut verser cette observation au crédit des ictères cirrhogènes. Elle est intéressante surtout à cause de l'aspect tumoral du foie. Nous avons naturellement éliminé la possibilité d'une syphilis hépatique qu'on doit rechercher tout d'abord en présence d'hypertrophie aussi volumineuse et aussi inégale. Le caractère anatomique essentiel de ce cas est, non seulement le processus de cirrhose débutante, mais surtout l'énorme hyperplasie des cellules hépatiques qui sont toutes, semble-t-il augmentées de volume, pressées les unes contre les autres, affectant une disposition adénomateuse souvent de type alvéolaire ; en certains points on peut parler d'un véritable gigantisme cellulaire. Cette hyperplasie des cellules est responsable, en grande partie, de l'hypertrophie du foie. Les adénopathies hilaires que l'on a découvertes sont la règle, on le sait, dans les hépatites ictérigènes épidémiques. Elles n'expliquent sûrement pas la rétention biliaire, car nulle part elles ne comprimaient la voie principale. L'acte opératoire n'a pas été suivi de drainage. Par conséquent, l'amélioration ne peut être mise sur le compte de la dérivation biliaire externe. Nous avons plutôt tendance à croire que



Observation N° 3. — Fig. 8

Fragment de foie obtenu par biopsie lors de l'intervention : volumineuses cellules hépatiques claires. Au niveau des espaces portes et de la région sous-capsulaire, début de sclérose avec infiltration lymphoïde

l'évolution favorable s'est produite en dépit de l'intervention plutôt que grâce à elle quoiqu'on ait souvent indiqué l'influence favorable de la laparotomie exploratrice en pareil cas. C'est la première fois que nous avons utilisé, dans le traitement des hépatites ictérigènes, le sérum de convalescent dont nous ne pouvons pas affirmer, dans ce cas, si son efficacité thérapeutique mérite d'être retenue.

Les formes hépato-splénomégaliques des ictères cirrhogènes nous paraissent au moins aussi fréquentes que les formes atrophiques. Nous rapportons une seconde observation plus certaine dans son étiologie que la précédente, mais où, malheureusement, les examens anatomiques et angiochologiques nous ont fait défaut.

OBSERVATION N° 4

Mme P....

Le début des troubles remonte à juillet 1944: apparition d'un ictère d'emblée fébrile, s'accompagnant d'une adénopathie généralisée. Devant la persistance de l'ictère, une intervention chirurgicale est pratiquée à Aix-les-Bains (Docteur Herbert) : les voies biliaires paraissent libres et on se contente de drainer la vésicule ; mais il faut souligner l'importance des modifications de l'aspect du foie qui sont alors constatées. Malheureusement il n'est pas pratiqué de biopsie. Malgré le drainage, l'ictère réapparaît, accompagné, comme la première fois, d'adénopathies. L'ictère décroît ensuite peu à peu, mais il persiste une hépato-splénomégalie.

En 1945, lors de notre premier examen, on retrouve une hépato-splénomégalie considérable, le foie est très augmenté de volume surtout au dépens de son lobe gauche, très irrégulier et très dur, le pôle inférieur de la rate est perceptible à 6 cm au-dessous des fausses côtes ; l'état général est franchement mauvais, l'amaigrissement important, l'anémie marquée ; de plus existe un état d'athérome aortique marqué (souffle systolique, calcifications centriques visibles en radioscopie).

B-W et Kahn	0
Urée	0,40
Cholestérol	1,10

Galactosurie très fortement positive :

au bout d'une heure :		25 gr
— — de 2 heures :		33 gr
— — — 3	—	25 gr
— — — 3	—	4 gr 5

La malade est traitée par des injections intra-musculaires contenant chacune deux ampoules d'hépagyl, deux ampoules de Chlorhydrate de Choline (Biocholine), une ampoule de vitamine C et une ampoule de vitamine B à concentration forte. Sous l'influence de ce traitement, on enregistre une évolution favorable se traduisant par une amélioration nette de l'état général et sans modification appréciable du volume du foie, par une réduction des taux de galactosurie provoquée qui passe à 10 g. pour litre dans la première heure, 10 gr 96 das la seconde et 8 gr 33 dans la troisième, il n'y a plus de galactose dans la quatrième miction.

Au mois de mars 1946, cette femme souffre à la suite d'un refroidissement d'une infection aiguë à allure grippale qui déclenche une rechute de l'ictère, elle rentre à Paris, dans un très mauvais état qui s'objective par un œdème des membres inférieurs, une poussée d'ascite considérable qui jusque-là n'avait pas existé et une galactosurie provoquée qui prend l'aspect suivant :

8 gr 33	p. 1000	après	1 heure
33 gr 33	p. 1000	après	2 heures
25 gr	p. 1000	après	3 heures
8 gr 33	p. 1000	après	4 heures

La malade au quatrième jour de son hospitalisation succombe inopinément à une hémorragie digestive foudroyante.

Il s'agit donc d'un ictère du type infectieux, remarquable par l'existence des adénopathies, et ayant laissé une hypertrophie, dont le palper rappelle par son aspect pseudo-néoplasique le foie de l'observation précédente. Dans ce cas cependant, la présence de la volumineuse splénomégalie appuyait fortement le diagnostic clinique.

Cette observation comme celle qui va suivre est une exemple de ces rechutes ictériques mortelles.

La gravité de ces rechutes a été parfaitement mise en évidence par les travaux de Chabrol qui ont montré combien ces paren-

chymes antérieurement atteints pouvaient s'effondrer brusquement sous l'effet d'une poussée nouvelle, et Fiessinger avait caractérisé cet état d'absence de résistance viscérale, de fragilité des cellules hépatiques, sous le nom de « cataphylaxie hépatique ».

OBSERVATION N° 5

Mme D... (vue avec Mlle le Docteur Sabetay).

L'affection débute en mars 1945, par un ictère d'installation rapide qui se prolonge pendant près de 4 mois. En juillet, on constate une hépato-splénomégalie, la température est normale. Trois tubages duodénaux sont alors pratiqués qui ne ramènent pas de bile.

29. 7. 45 : *Galactosurie provoquée :*

1 h.	65 cc	33	pr. 1000
2 h.	110 cc	20,5	
3 h.	180 cc	6,70	
4 h.	285 cc	4	

présence d'urobiline
présence de stercobiline dans les selles.

Hippuricurie provoquée : injection intraveineuse d'1 g. 087 de benzoate de soude

1 h.	586 mgr
2 h.	613
3 h.	196
4 h.	80

L'ictère s'atténue et disparaît complètement ; l'état général s'améliore considérablement, mais l'hépato-splénomégalie persiste inchangée. Cette amélioration ne persiste qu'un mois ; il survient une rechute ictérigène avec ascite et la malade meurt dans le coma, qui se prolonge pendant huit jours.

La dernière forme que nous avons à rapporter est des plus intéressantes puisqu'elle est vraiment rare. C'est une observation que nous devons à la grande obligeance du Dr. Cattan que nous ne saurions trop remercier.

c) Cirrhose hyper-splénomégalique

OBSERVATION N° 6

M. D..., âgé de 22 ans (malade de notre ami le Dr. Cattan).

Le malade a présenté en décembre 1942, à Alger, un ictère fébrile qui a évolué pendant 6 mois ; cet ictère s'est compliqué d'œdème des membres inférieurs, d'ascite, d'épanchements pleuraux, et a laissé dans la suite une hépato-splénomégalie persistante avec une ascite d'abondance variable.

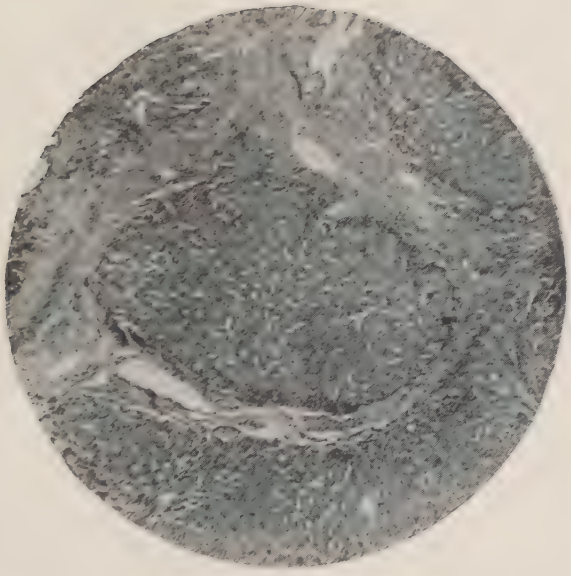
L'évolution ultérieure est entrecoupée de fréquentes crises douloureuses de l'hypochondre gauche, avec poussées fébriles ; une anémie s'installe, la splénomégalie augmente, l'hypertrophie hépatique s'accroît, avec persistance de l'ascite. Le malade revu en octobre 1945, présente un bon état général ; il se plaint toujours de douleurs de la région splénique, on retrouve la présence de la splénomégalie accompagnée de l'hypertrophie hépatique. Le diagnostic clinique qui est alors porté est celui de : Syndrome de Banti.

Examen pratiqué à cette période :

Sang : Globules rouges 3.700.000
— blancs 3.600

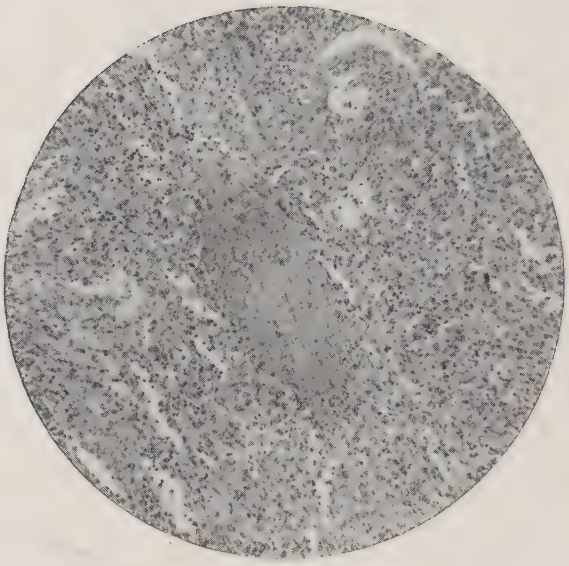
	pour 100	*Par mm³*
Granulocytes neutrophiles	70	2.520
— éosinophiles	3	100
Lymphocytes	18	620
Monocytes	9	320

Hémoglobine 12 gr 75
Valeur globul. 1 gr 08
Volume glo. total 42 %
Volume moyen 100
Réticulocytes 5 %
Diamètre moyen 8 mml



Observation N° 6. — Fig. 9

Cirrhose hyper-splénomégalique. Fragment de foie prélevé par biopsie lors de l'intervention: cirrhose annulaire; sclérose périportale.



Observation N° 6. — Fig. 10

Cirrhose hyper-splénomégalique. Fragment de rate (splénectomie). Travée fibreuse hyalinisée avec fibro-adénie légère.

Résistance aux solutions hypotoniques :

1) Sang total { début d'hémolyse 4,4 / hémolyse totale 3,4

2) Sang déplasmatisé { début d'hémolyse 4,2 / hémolyse totale 3,2

Bilirubine indirecte du sérum : réaction négative.
Légère anisocytose.

Urée sanguine : 0 gr 28 par litre.

Après une transfusion préopératoire de 500 gr : intervention le 8 octobre par le Dr. Bergeret. Ablation facile d'une rate volumineuse : biopsie du foie. Transfusion post-opératoire de 500 gr. Le lendemain, le malade présente un collapsus vasculaire. La mort survient le 10 octobre.

Compte-rendu histologique :

1°) Le foie est le siège d'une cirrhose à tendance annulaire dont les travées fibreuses sont franchement collagènes. La sclérose est périportale. Le parenchyme présente des zones d'hyperplasie adénomateuse, mais aucune lésion dégénérative graisseuse ou autre.

A noter une congestion intense des veines sus-hépatiques et des capillaires sinusoïdaux péri-sus-hépatique, qui donne un peu l'aspect du foie cardiaque.

2°) La rate présente des lésions réticulo-fibreuses assez discrètes, si l'on envisage la coupe dans son ensemble ; en effet, la capsule n'est pas épaissie, les corpuscules lympoïdes ne paraissent pas réduits en nombre et les cordons pulpaires ne sont pas très riches en collagènes, comme en témoigne le bleu Masson. Enfin, les cellules réticulées ne paraissent guère hyperplasiées, ni dans les cordons, ni dans les sinus, et les cavités sinusales vides de sang, conservent, en général, leur forme et leur volume normaux.

Par contre, les lésions sont nettes dans certaines zones ; il existe en deux points sur cette coupe des étendues de sclérose jeune pauvre en collagène, infiltrés de pigments sanguins, et dont la disposition est nettement périartérielle. Autour de ces plages, les cellules réticulées sont nettement hyperplasiées, les sinus ont

disparu, et il existe de nombreuses variétés de cellules sanguines ou mésenchymateuses, dont un nombre anormal de cellules éosinophiles mononucléées. Quelques hémorragies intra-parenchymateuses.

Conclusions : Il s'agit vraisemblablement d'un syndrome de Banti. Toutefois, les lésions spléniques, si évidentes soient-elles, n'ont pas la diffusion qu'on leur voit ordinairement, surtout au stade de cirrhose hépatique.

Dans ce cas, le point de départ étiologique paraît s'imposer. Il y avait l'évolution initiale fébrile, l'anasarque qui avait accompagné cet ictère que l'on voit fréquemment au cours des hépatites ictérigènes sur lesquelles l'un de nous avait insisté. C'est un cas typique d'ictère infectieux. Or, lors de notre premier examen, trois ans après le début de l'infection, alors que dans l'intervalle ce malade avait été suivi par le Dr. Cattan, on était en présence d'un tableau net de splénomégalie avec cirrhose du foie s'apparentant au pseudo-syndrome de Banti, avec formule érythro et leucocytique assez caractéristique. Les constatations histologiques montrent que les lésions spléniques simplement fibro-congestives n'atteignent pas le stade de fibroadénie pulpaire qu'on dit être la caractéristique de la maladie de Banti. Il nous a paru néanmoins intéressant d'isoler les cirrhoses post-ictériques à prédominance splénique réalisant un apect voisin de celui des splénomégalies dites primitives à propos d'une observation qui par ailleurs se rattache d'une façon nette à l'hépatite épidémique.

d) Atrophie cirrhogène et cancer primitif du foie

Cette forme anatome-clinique, qui est à la fois la plus sévère et la plus nouvelle, repose sur une observation étudiée d'une façon approfondie par MM. Boulin, Caroli, Uhry et Hewit et qui doit faire l'objet d'un mémoire original dans un des prochains numéros de la Semaine Médicale des Hôpitaux de Paris. Elle tend à montrer qu'une hépatite ictérigène, que rien dans son début ne différencie d'un ictère catarrhal banal, peut, non seulement entraîner des dégâts de nécrose trabéculaire et de réaction scléreuse massive, mais encore amener par exagération du processus d'hy-

perplasie compensatrice à des dégénérescences néoplasiques multiloculaires des éléments canaliculaires et trabéculaires de la glande hépatique. L'observation que nous rapportons pourrait donc être considérée, si notre hypothèse se vérifie, comme une contribution à l'étude étiologique du cancer primitif du foie. Celui-ci se rattacherait par toute la série des formes de passage, que nous avons jusqu'ici analysées, aux hépatites ictérigènes aujourd'hui considérées comme des maladies humaines à virus. Il ne deviendrait, dans ces cas, que la complication évolutive d'une affection ordinairement bénigne et serait à rapprocher des formes de cancer primitif du foie, qui se greffe beaucoup plus fréquemment sur les lésions déterminées dans la glande hépatique par certaines distomatoses fréquemment observées en Chine.

OBSERVATION N° 7

M. Aug...., âgé de 35 ans.

Entré dans le service du Prof. Agrégé Boulin pour un ictère persistant depuis août 1945. Celui-ci est apparu rapidement, d'emblée très intense, avec coloration très foncée des urines, décoloration complète des selles, prurit, anorexie, *nausées fréquentes. A aucun moment on ne note de manifestations douloureuses.* Un examen pratiqué à cette époque aurait déjà permis de constater un foie augmenté de volume, indolore et le diagnostic d'ictère catarrhal est alors posé. Depuis cette date, l'ictère persiste pratiquement inchangé ou avec des rémissions minimes. En septembre, on constate de nouveau l'existence d'un gros foie. En octobre, l'amaigrissement était déjà considérable (12 kgs). (Le malade était au régime lacté depuis le début de l'affection). Ensuite l'appétit serait revenu.

Antécédents : A fait un séjour au Maroc en 1926-1927, mais n'a eu ni paludisme, ni dysenterie.

Examen : (le 8. 1. 46). L'ictère est intense, jaune verdâtre, les urines noirâtres contiennent des pigments et sels biliaires ainsi que de l'urobiline en abondance.

Pas de prurit, ni bradycardie. Le malade déclare avoir bon appétit. L'examen de l'abdomen décèle un énorme foie avec un

très gros lobe gauche développé dans la région épigastrique, et un lobe droit descendant au-dessous du niveau de l'ombilic presque dans la fosse iliaque. Le bord supérieur est au 5ème espace ; sa surface paraît lisse, de consistance dure, indolore. On ne perçoit pas la vésicule. Il n'y a pas d'ascite. La rate est augmentée de volume. Son pôle déborde de 4 travers de doigts les fausses côtes. L'estomac sur les clichés est repoussé vers la droite. On note une très légère circulation collatérale. Le toucher rectal est négatif.

9. 1. 46 . . Examen de sang :

Globules rouges	3.510.000
Globules blancs	10.400
Hémoglobine	80 %
Polynucléaires neutrophiles	73 %
— éosinophiles	1 %
Moyens mononucléaires	1,5 %
Lymphocytes	80,5 %
Monocytes	4 %

10. 1. 46 — Urée sanguine 0 gr 30 T. S. = 3 minutes

10. 1. 46 — Cholestérol 4 gr 22 T. C. = 8 —

26. 1. 46 — Cholestérol 4 gr 22 lacet = négatif

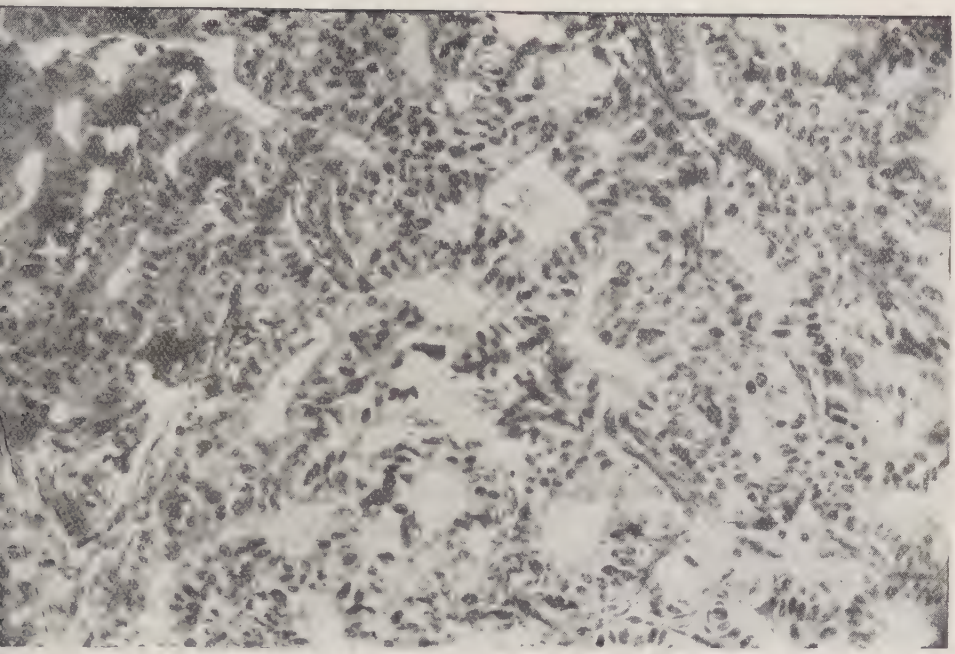
9. 1. 46 — *Examen des selles :*

Sang : Réaction de Meyer = négative
Fibres musculaires = néant
Présence de cristaux d'acides gras
Nucléo-albumine = réaction négative

Pendant les 8 jours (8 au 16 janvier) passés dans le service du Dr. Boulin, la température est normale ; le poids est de 54 kg 700.

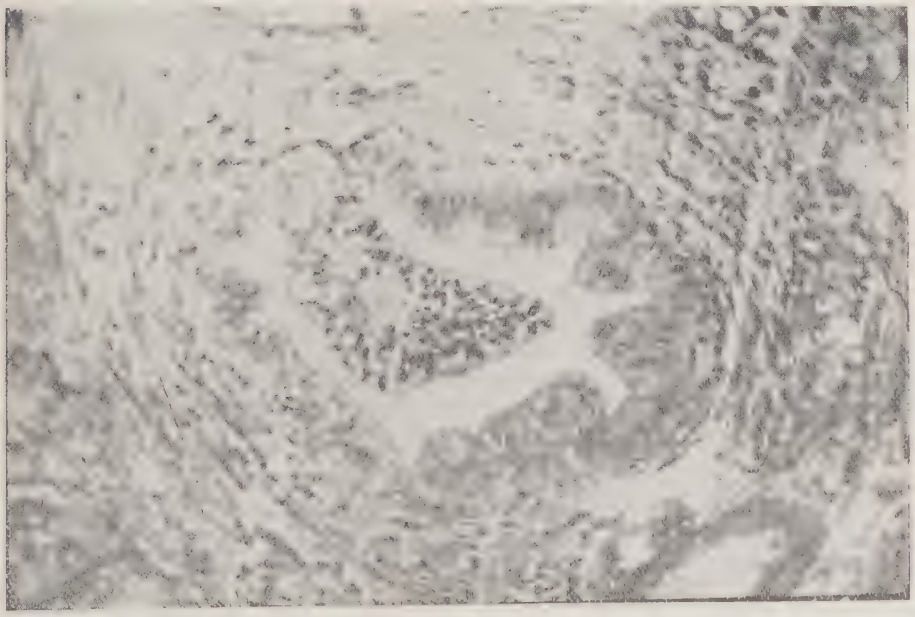
6. 1. 46 — *Radios :*

Vésicule non visible sans préparation et, après tétraïode : cadre duodénal normal. Stase et dilatation du D 2 qui s'exagère en procubitus (paradoxalement) grosse déformation bulbaire difficile à interpréter.



OBSERVATION N° 7. — FIG. 11

Atrophie cirrhogène et cancer primitif du foie. Fragment hépatique prélevé par biopsie lors de l'intervention: zone tumorale: éléments glandulaires néoplasiques.



OBSERVATION N° 7. — FIG. 12

Atrophie cirrhogène avec cancer. Zone néoplasique. Canal biliaire volumineux avec grosse saillie polypoïde rétrécissant sa lumière.

5. 2. 46 — *Epreuve de la Galactosurie provoquée*

8 heure avant l'ingestion : 0 gr pour 1000.

après ingestion :

9 h.	50 cc	19 gr	p. 1000
10 h.	60 cc	18 gr	— —
10 h.	60 cc	18 gr	— —
11 h.	54 cc	4 gr	— —
12 h.	50 cc	3 gr	— —

Intervention : le 7. 2. 46 (Dr. Bergeret)

Anesthésie locale. On découvre un foie volumineux, parsemé sur sa surface de multiples nodules blanchâtres de la taille d'une noisette, séparés par des lésions cirrhotiques diffuses. La vésicule est enfouie profondément sous le foie, non augmentée de volume et impossible à extérioriser.

Le malade quitte le service sur sa demande le 26. 3. 46.

Deux fragements ont été prélevés lors de l'intervention exploratrice ; l'un au niveau d'un nodule macroscopiquement néoplasique,l'autre au niveau d'une zone qui a paru cirrhotique.

1°) - Etude du fragment macroscopiquement néoplasique : Le tissu hépatique apparaît profondément modifié et des zones rappelant le tissu hépatique normal n'existent que dans les angles de la préparation (la coupe est triangulaire et ces zones occupent les deux angles adjacents à la base).

La zone néoplasique est constituée par un réseau interrompu de tissu scléreux centré par des espaces portes. Le réseau scléreux est fait de plages de tissu scléreux adulte, non nucléé, réuni par des travées plus fines disséquant la tumeur et dans lequel sont inclus des éléments glandulaires néoplasiques.

Etudes des espaces portes (au nombre de 3) :

Le premier au centre de la préparation, est centré par un canal biliaire volumineux dont le revêtement pluristratifié présente des saillies mamelonées qui redivisent la lumière, mais la lumière est surtout rétrécie par une grosse saillie polypoïde en forme de fer de lance à pédicule étroit, qui a un axe conjonctif grêle et un revêtement du canal. Le cytoplasme, d'autre part, est creusé de nombreuses vacuoles qui le différencient encore du revêtement ca-

naliculaire. Ces caractères sont en faveur d'une prolifération papillaire intracanaliculaire sans image de malignité et semble éliminer l'hypothèse d'une coupe tangentielle au niveau d'une bifurcation. Les veines et les lymphatiques sont normaux.

Espace porte n° 2 : Il est fait de trois veines saines d'une lymphatique, extasié, et de 5 canalicules biliaires qui présentent tous une hyperplasie de la muqueuse caractérisée par : la pluristratification des noyaux, le rétrécissement de la lumière par des saillies mamillaires intracanaliculaires.

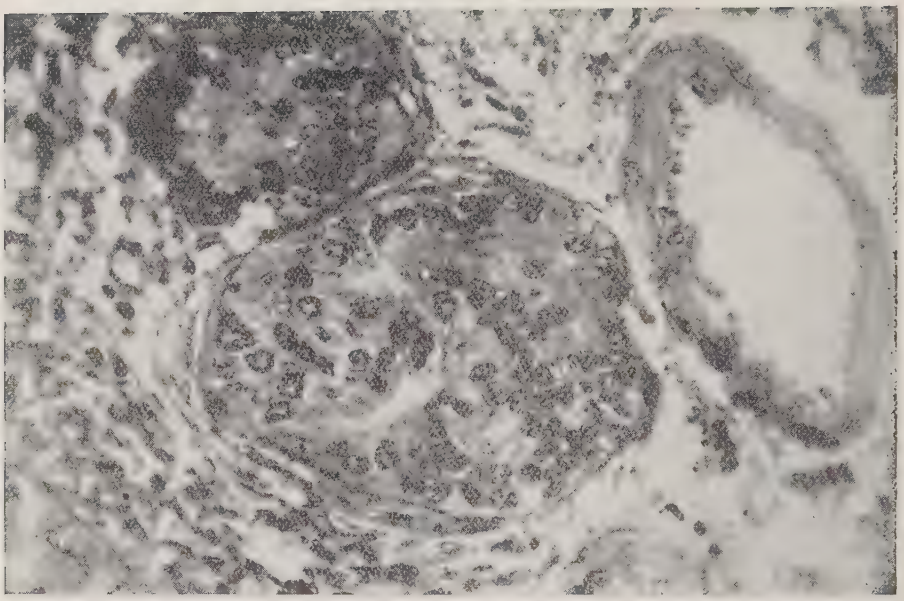
Mais, d'autre part, le polymorphisme nucléaire est frappant et certaines monstruosités sont visibles dans trois des cinq canaux où la plupart des noyaux ont une structure très voisine de celle des noyaux de la tumeur de voisinage (gros nucléoles, multiples vacuoles; bourgeonnements nucléaires, filaments intranucléolaires). Deux de ces canaux sont moins bien limités que les autres du côté externe et celui qui se trouve dans l'angle de l'espace porte présente un petit bourgeonnement en direction de la masse tumorale dont il n'est séparé que par une fine travée collagène.

Espace porte n° 3: Il ne comporte que des éléments normaux: a) un canal de moyen calibre largement ouvert à paroi unistratifiée, à gaine collagène condensée ; b) 2 artérioles et 1 lymphatique sain ; à la périphérie de l'espace éléments néoplasiques qui pénètrent par effraction.

La tumeur est un épithélioma trabéculo-alvéolaire. Par endroit les canalicules ont une paroi unistratifiée à noyau allongé et à cytoplasme clair qui représente l'épithélioma excréto-biliaire, le mieux différencié. D'autres formations glandulaires multistratifiées et à cytoplasme plus foncé contiennent des monstruosités cellulaires avec mitoses nombreuses. Ailleurs, le caractère exocrine disparaît et il ne reste plus que de petits alvéoles, pleins de cellules monstrueuses prenant fortement la coloration.

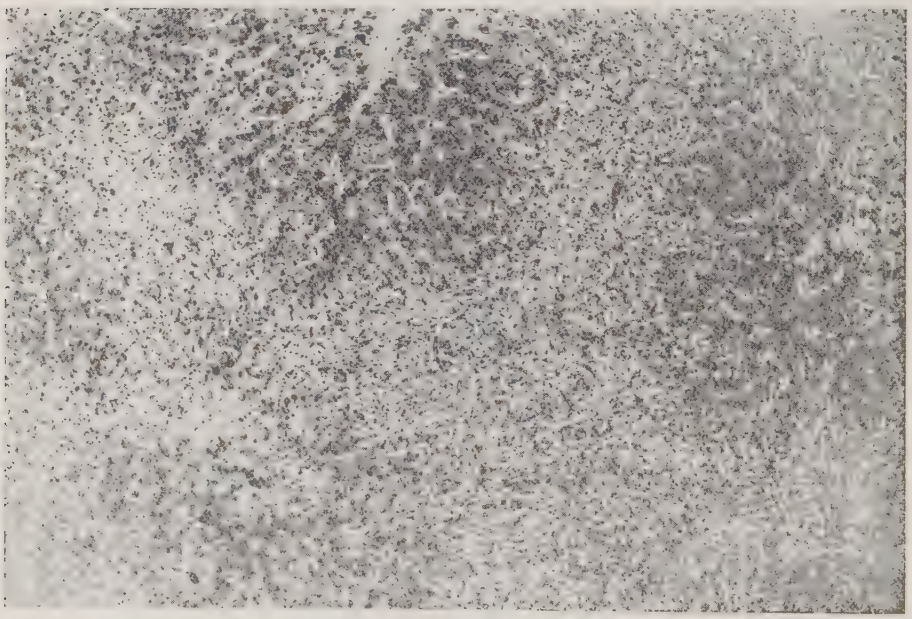
Toutes ces formations trabéculo-alvéolaires sont coulées dans un stroma abondant qui forme tantôt de larges travées imbibées d'œdème, tantôt un réseau plus fin ; dans l'ensemble le stroma collagène est extrêmement développé.

La segment prélevé en zone cirrhotique présente sur presque toute son étendue l'aspect d'une cirrhose subaiguë avec une pseudo-lobulation dessinée par une trame scléro-inflammatoire qui en-



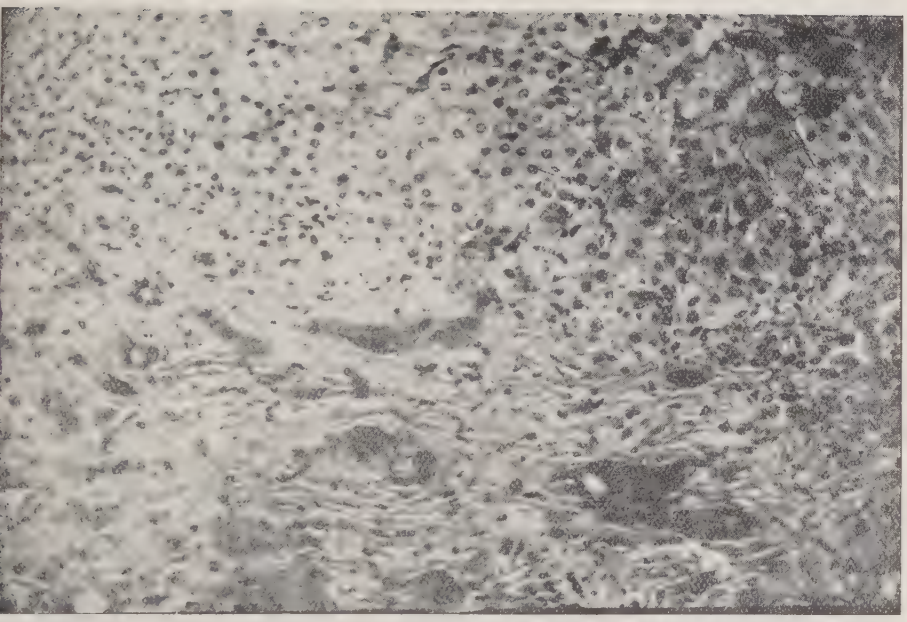
Observation N° 7. — Fig. 13

Zone néoplasique. Canalicule biliaire. Muqueuse hyperplasique, pluristratification des noyaux. Saillies mamillaires intracanaliculaires.



Observation N° 7. — Fig. 14

Fragment prélevé en zone cirrhotique: aspect de cirrhose subaiguë avec sclérose jeune. Cellules hépatiques très altérées à la périphérie.



Observation N° 7. — Fig. 15

Zone intermédiaire à la zone de cirrhose et à la zone néoplasique : en ce point, les éléments néoplasiques paraissent prendre naissance à partir des travées hépatiques normales.

voie des prolongements dans les interstices du parenchyme. Les cellules hépatiques à peu près normales au centre des lobules, sont très altérées à la périphérie et atteintes d'une nécrose granuleuse au contact de la sclérose. Il existe un lobule d'aspect adénomateux. A la limite de la coupe, des noyaux néo-plasiques tantôt pleins, tantôt centrés par une cavité, caractérisés, d'autre part, par de nombreuses monstruosités cellulaires et des mitoses atypiques, qui sont dispersés dans un collagène lâche et en plusieurs endroits paraissent prendre naissance à partir des travées hépatiques normales. Cette filiation, souvent difficile à affirmer, est évidente en un point.

Il n'y a pas lieu d'insister beaucoup sur les difficultés du diagnostic clinique. Aucun d'entre les médecins, qui avaient examiné le patient avant l'intervention exploratrice, n'avait posé le diagnostic de cancer primitif du foie. On avait envisagé d'abord l'éventualité d'une obstruction des voies biliaires, dont semblait témoigner la très forte cholestérolémie. Mais on sait combien les examens biologiques ont peu d'intérêt lorsqu'il sont pratiqués très tardivement au cours d'une rétention biliaire. Nous nous étions ralliés au diagnostic d'hépatite cirrhogène avec ictère en raison de la dureté tranchante du bord inférieur du foie associée à une augmentation indiscutable du volume de la rate. L'hésitation entre splénomégalie et hypertrophie considérable du lobe gauche avait été tranchée par l'examen radiologique qui montrait une déviation de l'estomac repoussé vers la droite. Les nodules qui sont apparus après laparotomie n'étaient pas perceptibles à travers la paroi. Le seul fait clinique qui aurait dû suggérer l'idée d'un processus néoplasique surajouté était l'augmentation extraordinaire du foie, dont le bord inférieur descendait jusque dans la fosse iliaque droite, augmentation de volume qui dépassait celle que nous avons jusqu'ici vue dans les cirrhoses les plus hypertrophiques.

Le principal intérêt de ce cas réside en réalité dans l'étude des lésions anatomiques que nous avons pu faire grâce à deux biopsie hépatiques pratiquées simultanément en deux points différents de la glande hépatique. L'une intéressait un nodule néoplasique, tandis que l'autre était prélevée en dehors de toute néoformation macroscopiquement visible au niveau d'un paren-

chyme qui paraissait manifestement atteint de sclérose. La confrontation de cette double série de documents nous a semblé apporter la preuve que le cancer du foie était, dans notre observation, secondaire à une atrophie subaiguë cirrhogène d'allure primitive.

Nous devons d'abord nous-même reprocher à notre étude de n'apporter aucune certitude biologique faisant la preuve de l'agent étiologique en cause. Nous regrettons particulièrement de ne pas avoir été à même de pratiquer la réaction de fixation du complément, selon la technique employée par Findley. Martin et Mitchell, qui préparent un antigène à partir d'un extrait de foie de sujet décédé d'atrophie jaune aiguë. Plus démonstrative eut été encore la preuve, si nous avions trouvé des volontaires et si nous avions osé leur inoculer par voie intradermique le sérum de notre malade.

Il nous semble que la confrontation des documents anatomiques elle seule, est suffisamment éloquente pour nous amener à envisager comme vraisemblable la filiation entre le cancer primitif du foie et l'atrophie subaiguë. L'étude histologique nous montre, en effet, non pas la coexistence, mais l'intrication entre des foyers multiples d'un épithélioma mixte cholangiolo-trabéculaire et une atteinte diffuse nécrosclérosante du foie, fondamentalement différente des altérations cirrhotiques qui font habituellenment le lit de l'adéno-cancer.

La lésion dominante, en effet, en dehors des foyaux carcinomateux, est caractérisée par une fonte autolytique frappant les travées hépatiques tout autour de la veine centro-lobulaire et englobant dans son processus de nécrose toute la zone intermédiaire. La sclérose n'a fait qu'envahir ces espaces morts et il ne s'agit, comme Fiessinger l'a bien montré, que d'une sclérose cicatricielle de remplacement. L'altération fondamentale est donc la nécro-sclérose mutilante, si particulière aux atrophie du foie, à évolution subaiguë. L'abondance des néo-canalicules biliaires achève de donner à cette lésion son visage caractéristique . Ces aspects histologiques ne sont pas évidemment par eux-mêmes suffisamment caractéristiques d'aucune étiologie précise ; mais comme l'interrogatoire permettait d'éliminer toute cause toxique: alcoolisme, administration d'atophan, etc. que, d'autre part, la

syphilis et le traitement arsénical n'étaient pas en cause, le plus raisonnable est de considérer la lésion diffuse de fond comme relevant d'une atrophie primitive du foie à marche lente.

Si la lésion cirrhotique dans ce cas était d'un type exceptionnel, qui en fait tout l'intérêt, le type de l'épithélioma se rapprochait beaucoup plus de celui qu'on observe habituellement au cours des adéno-cancers.

Les nodules épithéliomateux nous ont paru former autant de foyers simultanés malins, indépendants les uns des autres, et réalisant de la sorte un exemple frappant de cancer multiloculaire d'emblée, éventualité qui paraît souvent réalisée dans l'adéno-cancer primitif du foie avec cirrhose.

Nous nous sommes naturellement attaché à préciser la genèse des éléments néoplasiques et nous pensons pouvoir leur attribuer avec certitude une double lignée. Leur origine canaliculaire est indiscutable en plusieurs points. Soulignons d'abord, qu'au niveau d'un canal de moyen calibre, le processus hyperplasique malin, se manifestait sous la forme d'un bourgeon polypeux sans aucune monstruosité ni protoplasmique, ni nucléaire. Mais dans un espace porte voisin, l'épithélium de la plupart des canaux de petit calibre, présentait tous les signes de la dégénérescence maligne et la lumière était presque complètement oblitérée par son bourgeonnement cancéreux. La dégénérescence simultanée des travées hépatiques ne peut pas faire de doute et, sur un point tout au moins de nos coupes, la continuité avec la tumeur peut être affirmée avec tous les caractères cytologiques successifs de la transformation épithéliomateuse de la cellule hépatique elle-même.

L'agent cancérigène paraît donc avoir exercé son action d'une façon égale sur les deux espèce d'épithélium constituant le foie adulte, réalisant ainsi une tumeur mixte à la fois hépatome et cholangiome, associée d'ailleurs avec des lésions d'hyperplasie simple à type de polype bénin intracanaliculaire.

Un tel mélange des lésions tumorales bénignes et malignes de lignées diverses ne doit pas surprendre, si on veut bien se référer à ce que nous apprend l'histogénèse des cancers expérimentaux primitifs du foie. Les admirables travaux de Kinosita et de son école, déjà confirmés en d'autres pays, sont trop peu connus en

France. Le « jaune de beurre » où diméthylamino-azobenzène a permis aux savants japonais de réaliser, chez le rat, par administration buccale, après une phase de latence, dont la durée dépend de la quantité employée, des cancers multicentriques du foie où l'histologie permet de reconnaître que « les cholangiomes sont toujours mêlés à des hépatomes », « on présume donc, dit l'auteur que les processus intéressant les deux formations ne sont pas indépendants, mais sont en rapport étroit l'un avec l'autre, non seulement les cellules hépatiques, mais aussi les conduits biliaires peuvent montrer une réaction au jaune de beurre ». De plus, N. Brock, H. Bruckrez et H. Hamperl reprenant les travaux de Kinosita, ont pu montrer, qu'en dehors des foyers malins, l'alimentation par le 4 diméthylamino-azobenzène provoque également la formation d'adénomes bénins. Nous devons remarquer que, dans aucun des protocoles histologiques concernant ces travaux expérimentaux, nous n'avons relevé que les agents cancérigènes aient simultanément provoqué des lésions nécrosantes des cellules hépatiques environnantes ayant le type de l'atrophie du foie.

Aussi, revenant à notre observation, nous pensons que le même agent étiologique responsable de la nécrose diffuse des lobules a exercé en même temps une action hyperplasique et cancérigène, d'une façon directe ou indirecte, sur tous les éléments épithéliaux constitutifs. Si en un point cette excitation cytopoïetique s'est arrêtée au stade d'un bourgeonnement bénin, ailleurs elle a abouti à une prolifération hautement maligne des éléments canaliculaires et trabéculaires.

Si le cancer du foie, à cause de sa rareté apparaît comme un fait surprenant dans l'évolution de l'atrophie aiguë ou subaiguë du foie, il se rattache pourtant, par des faits de passage, à toute une série de processus hyperplasiques et néo-formatifs constants au cours de cette affection et qui caractérisent un de ses aspects anatomiques les plus fondamentaux. Les néocanalicules biliaires, en effet, sont abondants et proliférants dès la phase initiale de la maladie et se retrouvent déjà dans les cas les plus rapidement mortels. Si la maladie suit, comme il est fréquent, un cours prolongé, les processus hyperplasiques sont constants et entraînent la constitution de nodules adénomateux qui peuvent atteindre un

volume considérable. Ainsi la dégénérescence maligne n'apparaîtrait que comme un accident du processus hyperplasique qui fait partie intégrante de l'atrophie primitive du foie.

L'interprétation que nous venons de donner de ces lésions semble suggérée avec une certaine évidence par leur aspect histologique. Mais, cependant, un fait semble au premier abord imposer de sérieuses réserves, à savoir le caractère absolument exceptionnel d'une pareille transformation cancéreuse ; les autres, qui ont observé le plus grand nombre de cas d'atrophie cirrhogènes du foie tel que Herxheimer, Bergstrand, n'ont jamais fait mention d'une observation comparable.

Notre cas anatomo-clinique n'est cependant pas isolé. Nous avons pu nous procurer l'article paru en novembre 1937 dans le Southern Médical Journal sous le titre « Primary liver carcinoma relation to yellow atrophy cirrosis » de R. K. M. Lynch et dont voici les conclusions :

1) Dans un service hospitalier, consacré principalement aux noirs, sur 1428 autopsies pratiquées avant 1928, il n'y a eu aucun cas de cancer primitif du foie. Sur 1529 autopsies de noirs, pratiquées depuis cette époque, il y a eu 6 cancer primitifs du foie, soit 0,39%. Il n'en a été trouvé aucun cas chez les sujets blancs sur 182 autopsies. Mais deux cancers du foie chez les blancs ont été observés au cours d'autopsies faites en dehors du service.

2) En association avec l'affection néoplasique existait dans ces cas un état de cirrhose appartenant au type de la cirrhose toxique ou par atrophie jaune, plutôt qu'au type de cirrhose portale autant que le diagnostic peut en être fait.

3) Pendant la première période, on n'observa aucun cas d'atrophie aiguë ou prolongée. Durant la seconde période, l'atrophie aiguë du foie, en dehors de toute éclampsie, intoxication arsénicale ou par l'antimoine, est survenue dans 11 cas.

4) Sur les 8 cancers du foie rapportés, 7 étaient des hépatomes et 1 un cholangiome. L'ictère clinique ne fut rapporté que dans un cas : un hépatome. De l'ascite survint dans 3 des hépatomes. Il y avait des métastases dans 5 des 8 observations aux poumons dans 4 hépatomes et à la colonne vertébrale dans le

cholangiome, tandis que dans un hépatome, il y avait des métastases péritonéales en plus de celles dans le poumon.

Le fait que les 4 observations rapportées in extenso par Lynch ne concernant que des noirs, est sans doute fortuit. D'ailleurs, l'auteur rapporte lui-même que deux autres cas se sont produits chez des sujets blancs en dehors de son service. Les observations de Lynch paraissent très différentes de celles rapportées par Strong et Pitts, qui concernent la fréquence des cancers primitifs du foie chez les Chinois en rapport avec une étiologie connue à savoir la *distomatose hépatique*. Notre observation, du point de vue clinique, est dominée du début jusqu'à la fin de la maladie, par un symptôme qui fait défaut dans toutes les observations, sauf une de Lynch et qui est tout à fait exceptionnelle dans les adéno-cancers avec cirrhose du type habituel, à savoir un ictère par rétention d'une grande intensité et qui paraît avoir été le signe initial de la maladie. Cette rétention biliaire cadre parfaitement avec les lésions diffuses nécro-sclérosantes sur lesquelles se sont greffées les transformations épithéliomateuses. Quoi qu'il en soit, l'étude de Lynch apporte à notre observation, et à l'interprétation que nous avons cru pouvoir en donner, l'appui de faits complémentaires qui font avec le nôtre un faisceau de preuves plus solides.

En conclusion : L'observation que nous rapportons, montre qu'il peut y avoir un lien entre le cancer primitif du foie et les hépatites ictérigènes, aujourd'hui considérées comme des maladies humaines dues à des virus. On sait que dans sa forme la plus grave, à savoir l'atrophie du foie, l'hépatite ictérigène peut donner naissance à des cirrhoses d'évolution grave d'un type spécial, bien étudiées du point de vue histologique par Marchand Mallory, Bergstrand, Herxheimer, Reiche, etc.

Le cas que nous rapportons concerne un homme jeune. La maladie a évolué sous l'aspect d'un ictère chronique par rétention avec gros foie et grosse rate ; le volume excessif du foie aurait dû faire penser à la vraisemblance d'une transformation néo-plasique de la cirrhose post-ictérique. La lésion cancéreuse était mixte, à la fois du type hépatome et du type cholangiome, comme le sont la plupart des tumeurs expérimentalement provo-

quées par Kinosita et ses élèves. Mais la lésion de fond était très différente des cirrhoses, plus ou moins voisines de la cirrhose de Laënnec, qui accompagne, dans la plupart des cas, les adénocancers, primitifs du foie. Elle était très exactement comparable à la nécro-sclérose, lytique, mutilante, irrégulière, par larges placards avec collapsus des structures hépatiques, si caractéristique de l'atrophie à évolution subaiguë. L'aspect même des lésions histologiques suggère que l'agent qui a causé la lyse étendue des lobules hépatiques a, par ailleurs, déclenché le processus hyperplasique malin. D'ailleurs on sait que toutes les cirrhoses de l'atrophie subaiguë sont caractérisées par une abondance extraordinaire néo-formative des canalicules et une hyperplasie intense des nodules lobulaires restants, qui constituent autant de faits histologiques de transition. Cette observation, si significative soit-elle, prend plus de valeur du fait qu'elle n'est pas tout à fait isolées. Lynch, dans un article récent, a rapporté un certain nombre d'observations anatomo-cliniques recueillies chez les noirs et qui l'amène à cette même conclusion, à savoir que l'atrophie subaiguë du foie peut être le point de départ d'un cancer primitif du foie. Notre travail peut donc être considéré comme une contribution à l'étiologie du carcinome hépatique.

PRONOSTIC

Le pronostic de ces cirrhoses post-ictériques, si l'on s'en réfère à la statistique de notre Maître et Ami le Docteur Caroli, paraît particulièrement redoutable. Des 7 malades qu'il a observés pendant une seule année, une seule est encore vivante à l'heure actuelle. Cette sévérité exceptionnelle du pronostic dépasse même, semble-t-il, ce qu'on est habitué à voir au cours des cirrhoses du foie d'autre étiologie, alcoolique par exemple. Si, en effet, la cirrhose de Laënnec parvenue à sa phase ascitique n'a rien à envier à la gravité du pronostic de ces cirrhoses post-ictériques, les scléroses avec hypertrophie de la rate et du foie d'origine alcoolique ont d'habitude une évolution beaucoup plus bénigne que celles des formes hypertrophiques qui succèdent aux ictères infectieux. Ces cirrhoses avec gros foie ont d'ailleurs eu, dans la statistique du Dr. Caroli, une évolution beaucoup plus rapide aboutissant plus vite à la phase ascitique terminale que les Maladies de Hanot vraies dont nous n'avons pas de cas parmi les 7 observations que nous rapportons. Cette affection, qui paraît bien être la forme évolutive la plus anciennement connue des cirrhoses post-ictériques, est, pendant de nombreuses années, infiniment mieux tolérée que les cirrhoses hypertrophiques dont nous avons rapporté des exemples et qui malgré les îlots d'hyperplasie compensatrice sont beaucoup plus mutilantes pour la glande. D'après l'expérience du Dr. Caroli, qui pendant les années qui ont précédé la guerre de 1939-45, a eu l'occasion dans le service de son Maître Carnot de suivre 3 cas authentiques de Maladie de Hanot, on a l'impression qu'actuellement, en France, les types anatomo-cliniques beaucoup plus sévères, que nous avons rapportés, ont pris la place des cirrhoses hépato-splénomégaliques avec ictère bien connues depuis la description originale de Hanot.

Les caractères évolutifs graves des observations que nous avons rapportées montrent combien il faut être réservé avant de

se réjouir et de porter une appréciation favorable en présence des améliorations indiscutables qu'on peut observer dans le cours de l'évolution des cirrhoses post-ictériques.

Dans le cas Ch..., sujet très jeune et ayant conservé encore un état général satisfaisant nous nous étions réjoui d'avoir, par la pénicillinothérapie, entravé une évolution qui paraissait devoir être fatale à brève échéance, de complication péritonéale aiguë greffée sur l'ascite cirrhotique. Plus tard, grâce à une opothérapie hépatique massive, aux ponctions répétées de l'ascite et aux diurétiques mercuriels, nous espérions voir le sujet se rétablir grâce aux progrès d'une hypertrophie compensatrice du foie sur laquelle on est toujours autorisé de compter, et, c'est de façon inopinée, que la mort par coma hépatique et dilatation aiguë de l'estomac est survenue. Nous sommes là en présence des surprises douloureuses que réservent toutes les insuffisances glandulaires ou qu'il s'agisse du foie, ou de la surrénale, il n'y a pas de transition entre la phase de compensation et l'insuffisance aiguë liée à l'empiétement des lésions sur le minimum indispensable restant de parenchyme noble.

Ce qui peut paraître surprenant, c'est que le pronostic dans les formes hypertrophiques n'est pas sensiblement meilleur que dans les formes atrophiques type Mossé-Mallory-Marchand, malgré des rémissions dans le cours de l'évolution, qui peuvent faire croire à un retour fonctionnel vers la normale de la glande hépatique. Ces cirrhoses, en effet, sont toujours à la merci d'une réchute : la maladie virulente évolue par poussée et même quand l'ictère s'est complètement effacé après quelques semaines, quelques mois ou même une année de guérison apparente, il peut reprendre, et souvent sous une forme évolutive plus grave. Alors que la maladie à son début ne s'accompagnait pas d'ascite, à partir du moment où le liquide apparaît dans la cavité péritonéale au cours d'une poussée nouvelle, le pronostic en général peut être considéré comme désespéré. C'est ainsi que, dans notre observation n° 4, nous avions assisté pendant plus de deux mois à une disparition complète de l'ictère et à une restauration de l'état général, le foie seulement restant augmenté de volume et de consistance ; mais une poussée ultérieure de jaunisse a entraîné la mort avec le tableau clinique *d'un syndrome ascitique*

grave. De même, dans l'observation n° 4, la phase intermédiaire d'amélioration a été particulièrement impressionnante puisque après le drainage de la vésicule elle a duré pendant presque une année. Cependant dans l'intervalle on constatait la permanence d'une altération de l'état général et de modifications massives du foie et de la rate. Quand nous avons examiné cette malade pour la première fois la galactosurie était encore très profondément troublée. Les graves signes d'insuffisance hépatique ont régressé sous l'influence du traitement. Il a suffi d'un simple refroidissement pour déclencher l'apparition d'un syndrome ictéro-ascitique au cours duquel la mort est survenue par suite d'une hémorragie intestinale massive.

Nous regrettons vivement la mort du jeune sujet, qui fait l'objet de l'observation n° 6, qui a succombé au cours de l'intervention. Il n'est pas douteux que son existence était compromise par l'apparition d'une splénomégalie d'un volume considérable et d'un foie cirrhotique, mais la compensation des lésions hépatiques était à même de lui assurer une survie plus longue car, après trois ans de guérison du syndrome ictéro-ascitique post-infectieux, il pouvait être estimé à l'abri d'une rechute d'ictère sinon d'une hémorragie digestive comme elle se rencontre si fréquemment au cours des syndromes hypersplénomégaliques.

Il va de soi que s'il s'avère que l'hépatite épidémique est susceptible de faire le lit du cancer, comme semble en témoigner l'observation n° 7, il y a encore de ce fait une aggravation générale du pronostic des cirrhoses post-ictériques.

Si évidente que soit la gravité générale du pronostic des cirrhoses post-ictériques ainsi compliquées, et qui en font pour ainsi dire les plus graves des cirrhoses du foie de toute étiologie, il ne faut peut-être pas exagérer la note pessimiste qui découle d'une statistique aussi restreinte. Il y a certainement, dans cette affection, toutes les transitions entre les surcharges même assez importantes lympho-scléreuses de l'espace porte, les foyers disséminés de placards scléro-cicatriciels intra-parenchymateux et les grandes mutilations du tissu hépatique qui entraînent une évolution fatale. Si on s'en réfère à l'excellent travail de Krarup (N.B.) et Rotolm (K.) sur *le développement de cirrhose du foie, consécutive à l'hépatite aiguë, étudié par ponction biopsique*, on est

frappé par la fréqence de l'évolution vers la cirrhose de la maladie et par l'extraordinaire précocité de l'apparition de celle-ci. Il faut bien dire que certaines observations de ces auteurs ne sont peut-être pas exemptes des critiques qu'on pourra apporter à quelques-une des nôtres. Il a bien pu se glisser quelques erreurs de diagnostic car, même pour les mortels, on n'a pas de protocole d'autopsie. Aucun examen angio-cholographique n'a été fait même pour les cas où les voies biliaires avaient été chirurgicalement ouvertes. C'est peut-être avec raison que les auteurs admettent que leurs 10 observations sont des hépatites aiguës épidémiques, mais pour aucune d'entre elles, le début infectieux n'a été signalé. Il y a plus, le malade n° 3 était un syphilitique et pour le malade n° 2 sa syphilis avait été traitée. L'auteur précise d'ailleurs que, selon lui, l'ictère des syphilitiques n'est qu'un ictère infectieux banal chez un vérolé. Ces réserves faites il n'empêche que les biopsies en séries montrent, comme dans les observations n° 5 et n° 6, l'évolution extrêmement rapide vers la cirrhose.

Dans notre observation n° 3, malgré les signes cliniques si graves d'apparence qui en avaient imposé pour le diagnostic de cancer du foie, l'évolution, après intervention exploratrice, semble se faire vers la guérison. Ce pronostic qui paraît favorable est peut-être à mettre sur le compte du fait que les irrégularités de la surface du foie si considérables étaient liées à un processus d'hyperplasie adénomateuse d'une intensité extraordinaire, mais, néanmoins, cette observation ne comporte pas assez de recul pour nous mettre à l'abri de surprises évolutives fâcheuses. On est autorisé à parler de forme curable de cirrhoses post-ictériques après la belle observation du regretté Prof. Noël Fiessinger parue dans son dernier livre « Clinique et Investigations » Masson 1946. Cette observation concerne une jeune fille de 16 ans, dont l'ictère présenta trois poussées successives, la dernières compliquée d'ascite au neuvième mois de la maladie. Cette ascite est curable et la malade est présentée en excellente santé le 15 janvier 1944, pourtant l'examen biopsique du foie avait montré l'importance de la cirrhose sans qu'on puisse parler de dispositions annulaires.

Il semble à peu près certain que tout n'est qu'une question de degré dans le pronostic de ces cirrhoses post-ictériques. Nous

devons joindre ici une observation de *cirrhose post-ictérique curable* que le Dr. Caroli a retrouvée dans ses dossiers: elle concerne une femme de 42 ans, hospitalisée dans le service du Dr. Bergeret pour des troubles douloureux sous-hépatiques d'apparence vésiculaire. En réalité ces troubles ont suivi l'apparition d'un ictère du type infectieux d'évolution assez prolongée, survenu dans des conditions très spéciales, après l'émotion intense d'un bombardement. Cette malade a été opérée sur la foi d'une cholécystographie négative, deux ans après la disparition de cet ictère. Le chirurgien n'a trouvé que des lésions minimes de la vésicule, mais a été frappé par l'aspect macroscopique du foie qu'il nous a demandé de bien vouloir examiner avec lui. Celui-ci présentait deux ordres d'altérations macroscopiques. Des plages déprimées et indurées d'étendue variable, irrégulières de contours, ayant l'aspect de zones cicatricielles et contrastant dans les zones voisines avec des saillies nodulaires de petit volume, constituées par un tissu hépatique d'aspect normal et ayant l'aspect de prolifération adénomateuse. Nous reproduisons ici le compte-rendu histologique fait par notre ami, le Dr. Hewitt, et la microphotographie rendant compte de l'aspect des lésions. Il n'est pas douteux que les placards cicatriciels répondent à des foyers d'atrophie aiguë du foie et que les proliférations adénomateuses ne sont qu'une des formes d'aspect polypeux des processus d'hyperplasie réactionnelle qui sont constants au cours de cette affection. Cependant, les processus cicatriciels et réactionnels en se combinant n'ont pas donné à la glande un aspect de cirrhose diffuse et c'est ce qui explique sans doute l'évolution bénigne de la maladie dans ce cas.

La biopsie intéresse un fragment cunéiforme comprenant l'ablation de l'un des bourgeons qui faisaient saillie à la surface du foie. Toute la zone superficielle et saillante de la biopsie montre un aspect de nodules hépatiques séparés les uns des autres par des bandes de tissu fibreux d'une disposition annulaire. Ces lobules sont de dimensions variables : les uns de taille petite complètement isolés par le tissu collagène du reste de la structure hépatique, les autres beaucoup plus volumineux communiquant par des ponts de parenchyme hépatique avec les lobules voisins. Le parenchyme hépatique, au centre de ces néo-lobules, paraît

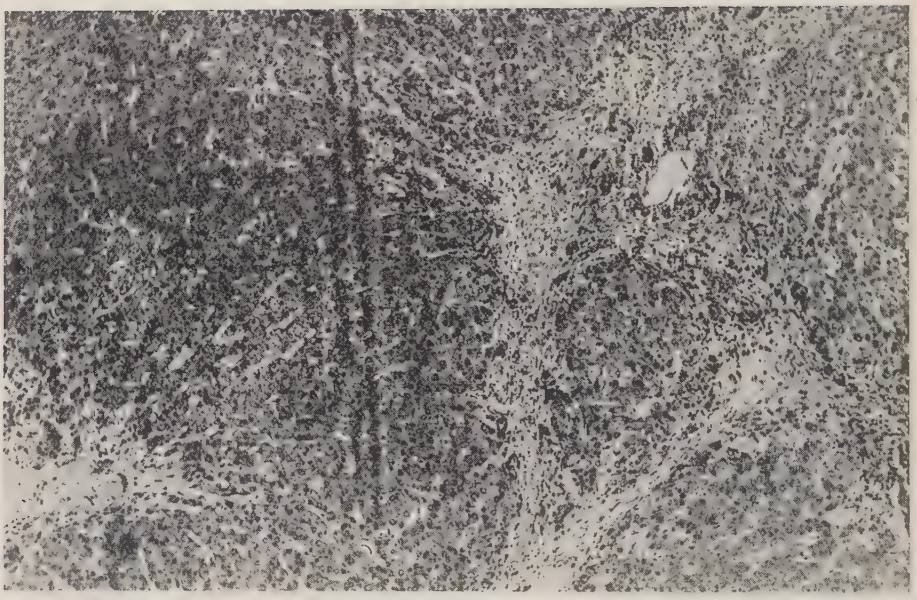


Fig. 16

Cirrhose post-ictérique. Atrophie subaiguë curable. Fragment hépatique prélevé par biopsie à l'intervention. Nodules hépatiques séparés par des bandes de tissu fibreux à disposition annulaire.

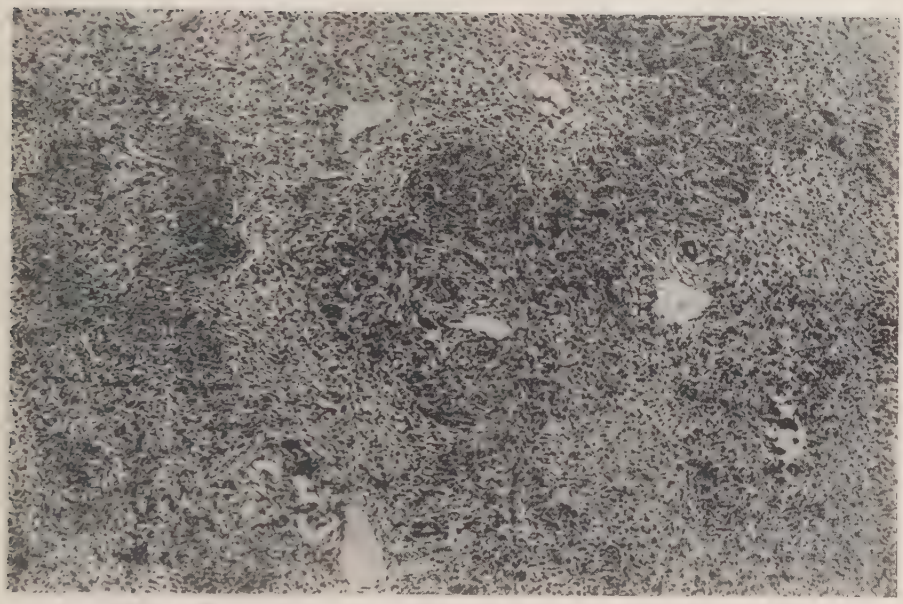


Fig. 17

Autre aspect du même fragment hépatique d'atrophie subaiguë curable: nodules hyperplasiques adénomateux et plages de sclérose inflammatoire.

dans un très bon état de conservation nucléaire et protoplasmique. Au contact des travées scléreuses cependant, de nombreuses cellules apparaissent en dégénérescence homogène atrophique. L'orientation de ces lobules est impossible à préciser ; ils ne sont absolument pas centrés par une branche de la veine sus-hépatique. Les bandes de sclérose sont tantôt étroites, tantôt larges ; les plus volumineuses d'entre elles sont riches en fibroblaste surtout à leur périphérie, les néo-canalicules y sont très nombreux et donnent l'impression de plages nécro-sclérotiques. La partie cunéenne profonde de la biopsie contraste d'une façon frappante avec la partie superficielle hyperplasiée. Il y a un collapsus total du tissu hépatique. Seuls sont reconnaissables, dans la structure, les éléments qui appartiennent à l'espace porte; ceux-ci sont trop riches en tissu collagène, les vaisseaux sont dilatés, les canalicules biliaires normaux et ces espaces apparaissent trop rapprochés les uns des autres. Dans leur intervalle on voit des fragments de lobules encore reconnaissables à leur disposition radiée. Des éléments trabéculaires normaux sont remplacés par des néo-canalicules isolés les uns des autres par du tissu scléreux. Dans l'intervalle de ces canalicules, existent de vastes plages communiquant entre elles et les isolant de tissu scléreux très riche en cellules inflammatoires. Nous avons donc là l'image la plus caractéristique qui soit d'atrophie scléreuse du foie contrastant avec les nodules d'hyperplasie adénomateuse compensatrice, exemple de lésions à la fois végétantes et mutilantes que peut laisser dans le foie un ictère ayant eu l'évolution d'une maladie à rechute particulièrement bénigne.

DIAGNOSTIC POSITIF

Nous ne reprendrons pas ici les données que nous avons établies dans le chapitre « étiologie ». Malgré les grands et remarquables progrès faits dans la découverte du virus responsable de l'hépatite épidémique par les auteurs Nord-américains, il n'y a pas encore, dans l'ordre pratique et clinique, de critère certain permettant de rapporter une cirrhose post-ictérique à son étiologie virulente avec une certitude absolue. Les inoculations à l'homme sont pratiquement impossibles. Quant à la réaction de déviation du complément de Findley, nous ne sommes pas sûrs qu'elle ait encore fait sa preuve. Cette lacune est d'autant plus regrettable que, non seulement elle donnerait au chapitre des cirrhoses post-ictériques une individualité étiologique qui lui fait encore jusqu'ici défaut, mais encore elle permettrait sûrement de rattacher à la même infection des cas de cirrhose subaiguë ou chronique d'étiologie encore inconnue et dont la phase d'hépatite aiguë a pu ne pas se compliquer d'ictère. Nous avons montré qu'on ne pouvait pas exiger, pour intégrer les observations dans le même chapitre nosologique, que l'ictère initial ait été indiscutablement contagieux, ni même qu'il ait été précédé par un syndrome pseudo-grippal caractéristique, car les hépatites épidémiques les plus authentiques souvent ne répondent pas à de pareil critère de diagnotic clinique.

Nous n'envisagerons dans ce chapitre que la question suivante, qui a une grande importance pratique. Peut-on quand un ictère du type infectieux ou du type catarrhal se prolonge apprécier l'importance des dégâts hépatiques et prévenir d'emblée les complications qui sont à craindre ? En d'autres mots, existe-t-il des signes cliniques ou biologiques permettant de prévoir une évolution grave vers la cirrhose, dès les premières semaines de la maladie ? Nous sommes là en présence d'un problème qui se pose également pour la complication la plus aiguë et la plus redouta-

ble des ictères infectieux, à savoir l'évolution vers *l'atrophie jaune aiguë du foie, pure sans cirrhose*. Pour cette dernière complication, nous n'hésitons pas à dire qu'elle est à peu près imprévisible. Comme tous les auteurs récents y ont insisté depuis Umber et Eppinger, l'atrophie aiguë du foie revêt le plus souvent le masque clinique d'un ictère bénin et quand la mort survient, révélatrice des destructions parenchymateuses énormes, c'est souvent d'une façon tout à fait inopinée et inattendue. On l'attribue souvent à une émotion, à un écart alimentaire, mais, en général, le tableau clinique de l'ictère aggravé est imprévisible. Les quelques signes prodromiques qu'on note avant le coma hépatique, vomissements, torpeur, rêvasserie, carphologie ou raideur catatonique, tendance aux hémorragies, ne sont que les prodromes à court terme du coma hépatique, et il est certain que les épreuves biologiques, même faites en séries, aident à peine à prévoir l'évolution fatale. On ne peut se baser en aucun cas sur le caractère massif de la galactosurie provoquée. Nous croyons que la très forte polypeptidémie et l'abaissement massif des ésters du cholestérol sont les meilleurs signes biologiques. On néglige trop actuellement la recherche des cristaux de leucine et de tyrosine dans les urines, que Frerichs interprétait autrefois si remarquablement. Pour le Dr. Caroli, un des signes les plus précieux est l'examen radiologique du foie après insufflation colique modérée qui est capable de révéler dans certains cas favorables l'amenuisement rapide de l'ombre hépatique qui semble se décoller de la coupole diaphragmatique. Un cas de ce genre, qu'il avait étudié dans le service de son Maître Carnot, a été publié par celui-ci dans le Paris-Médical en collaboration avec le Dr. Bernard Dreyfus. Nous devions rappeler que la maladie hépatique la plus grave et l'affection hépatique la plus bénigne peuvent avoir pendant plusieurs semaines les mêmes signes cliniques et également des symptômes biologiques très voisins.

Il n'y a pas à s'étonner que l'évolution vers la cirrhose ne soit pas également facilement prévisible. Les Docteurs Alphonse et Junet, de la Clinique du Professeur Roch, ont recherché sur quel signe biologique on pouvait baser le diagnostic précoce d'une cirrhose évolutive du foie. Leur première conclusion, parue dans une revue générale consacrée aux acquisitions récen-

tes dans l'étude de l'hépatite épidémique et de son traitement (Revue du Foie T.V. n° 2 mars-avril 1946) est très réservée au sujet de la valeur des épreuves fonctionnelles quant à la détection de la transformation cirrhotique du foie au cours d'un ictère infectieux en apparence banal. Ils disent, en particulier (page 127) « Aucune de ces épreuves, considérée isolément, n'autorise dans la règle un jugement définitif. Seuls les résultats concordants de plusieurs d'entre elles laissent envisager avec une sécurité suffisante l'existence d'altérations hépatiques importantes. C'est davantage encore la persistance anormalement prolongée de résultats pathologiques, lors de contrôles successifs, qui doit éveiller l'attention. Habituellement, en effet, leur comportement est redevenu normal au plus tard après quelques semaines ». Les mêmes auteurs, dans leur communication au dernier congrès des Etudes Physio-pathologiques du Foie, tenu à Vichy le 18 mai 1946, semblent plus affirmatifs au sujet de la valeur diagnostique des épreuves biologiques pour déceler les transformations cirrhotiques importantes du foie au cours de l'évolution de l'ictère épidémique. Leur préférence va à la réaction de Takata-Ara et à l'épreuve de Gros avec le liquide de Hayem.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel des cirrhoses post-ictériques n'est pas toujours aisé. Un certain nombre de problèmes, d'ailleurs variables avec les différentes formes anatomo-cliniques, peuvent se poser. Il faut d'abord éliminer l'ictère, complication révélatrice d'une cirrhose du foie pré-existante, d'étiologie plus ou moins déterminée. Ces *ictères révélateurs* suivant la très heureuse expression du Professeur Chabrol, dans sa communication à l'Académie de Médecine, sur l'Avenir hépatique des ictères infectieux, Bul. Acad. Méd. 127 : 292. 1943 ; joue un rôle aggravant dans l'évolution des cirrhoses et déclenche en général l'évolution, à plus ou moins brève échéance, du syndrome *ictéro-ascitique*, si bien décrit par Fiessinger et ses élèves. Dans les cirrhoses post-ictériques, au contraire, l'hépatite ictérigène est la lésion primaire et la cirrhose avec l'ascite doivent être considérées comme des manifestations secondaires de la maladie. Ce premier diagnostic différentiel une fois rejeté, un certain nombre d'autres hypothèses reste à envisager. On peut les énumérer un peu sous la forme d'axiome dans les termes suivants :

a) Tout ictère qui se prolonge même pendant des mois et même s'il s'accompagne d'une altération profonde de l'état général, ne se complique pas forcément de cirrhose du foie et peut guérir avec restitution ad integrum absolue du parenchyme hépatique.

b) Tout ictère qui se complique d'une rétention hydropigène, même si elle va jusqu'à l'anasarque, ne témoigne pas forcément d'une transformation scléreuse du foie et peut aboutir, malgré l'état impressionnant du sujet à une guérison complète clinique et anatomique.

c) Un ictère prolongé, même s'il s'accompagne d'une destruction auto-lytique importante des lobules hépatiques, peut évoluer

vers la guérison ou vers la mort, sans malgré cela se compliquer de remaniement scléreux de la glande hépatique.

Nous devons donc envisager successivement quatre chapitres importants du diagnostic différentiel des cirrhoses post-ictériques à la suite de quoi nous étudierons des diagnostics qui ne se posent qu'à propos de certaines formes anatomo-cliniques particulières.

LE SYNDROME ICTÉRO-ASCITIQUE DES CIRRHOSES

C'est un des chapitres essentiels des diagnostics différentiels. La fréquence de cet ictère, appelé *révélateur* par Chabrol, fait planer un doute sur beaucoup des observations publiées dans la littérature comme *cirrhose méta-ictérique*. Il est certain qu'aucun de ces diagnostics ne peut être considéré comme certain quand le malade n'a pas été étudié d'une façon approfondie par un médecin avant la phase ictérique initiale de la maladie. Il restera toujours un doute dans la plupart des observations qui vient de ce qu'on connaît parfaitement la fréquence des cirrhoses du foie absolument latentes. Très peu de nos observations échappent à toute critique de ce point de vue. Il en est de même de la plupart de celles qui ont été publiées dans la littérature. Il faut donc considérer tout au moins comme douteux tous les cas où une autre étiologie en particulier toxique, médicamenteuse ou syphilitique a pu être relevée chez les sujets. Nous croyons que c'est le tort de Delort d'avoir étudié les *cirrhoses par athrophie subaiguë du foie* dans un vaste chapitre d'ensemble, comprenant des étiologies diverses à la manière dont les auteurs allemands l'avaient fait après la guerre de 1914-1918 avant que l'ictère épidémique ne s'affirmât de façon aussi claire, comme une maladie virulente autonome. Il n'est pas douteux que les observations étudiées chez les très jeunes sujets non tarés offrent, quels que soient les signes du début, beaucoup plus de chance de rentrer dans cette classe que nous étudions des cirrhoses secondaires aux hépatites ictérigènes. Quant aux variétés de formes *du syndrome ictéro-ascitique*, qu'il s'agit de différencier dans ce premier ordre de difficultés de diagnostic, nous ne saurions mieux faire que de nous en rapporter aux termes de l'auteur qui les a le mieux étudiées : le Prof. Noël Fiessinger dans son dernier mémoire sur la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory :•

« Il faudra, avant tout, penser *au syndrome ictéro-ascitique* de la cirrhose. Là aussi, nous voyons la succession d'un ictère et d'une ascite. Mais, dans ce syndrome que j'ai décrit avec Paul Brodin, l'ictère n'est pas forcément prolongé, et l'ascite apparaît rapidement en quelques jours, comme conséquence en apparence de l'ictère. Les deux symptômes sont étroitement unis et le temps qui s'écoule entre les deux est si court que l'on ne peut admettre que l'hépatite de l'ictère ait eu le temps de donner lieu à une cirrhose. La cirrhose, dans ces cas, a précédé l'ictère, mais elle restait latente. L'ictère la complique et l'ascite est survenue comme une réponse immédiate. Au Congrès de Genève (1) j'ai eu l'occasion de montrer que ce syndrome avait été cause de confusion avec la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory, et que de nombreux auteurs avaient rapporté des faits sous ce titre qui n'étaient, en réalité, que les syndromes *ictéro-ascitiques* de vieilles cirrhoses latentes. Le temps seul établit le critère utile. Une cirrhose ne peut être créée en quelques jours ou quelques semaines, il faut au moins quelques mois. Beaucoup trop d'auteurs ont pensé que l'hépatite dégénérative pouvait créer une cirrhose avec la rapidité d'une fée Carabosse, en un simple coup de baguette. Nous serions ainsi trop vite dans le merveilleux.

De même, on peut observer, quelques mois avant une cirrhose, l'apparition d'un ictère. Et, Chabrol rapporte un de mes textes (2) « Lorsqu'on procède à l'interrogatoire d'un sujet atteint de cirrhose de Laënnec il est exceptionnel que l'on ne puisse obtenir ce renseignement : « Il y a deux ans, j'ai fait une jaunisse de quinze jours ». C'étaient les premiers assauts dégénératifs qui se signalaient au niveau du foie ». C'est exact. Mais ces ictères précèdent la cirrhose, ne se rattachent pas directement à elle. Eppinger, au Congrès de Genève, les signalait avec les mêmes caractères et les distinguait aussi des ictères de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. Chabrol, d'ailleurs, lui-même établit de la même façon l'importance du facteur temps, en distinguant les ictères précurseurs.

Dans le cours d'une cirrhose avec ascite on peut aussi observer un *ictère chronique*. C'est cette forme que j'ai décrite en 1906 sous le nom d'ictère franc avec décoloration des matières au cours des cirrhoses biveineuses du foie. Mais, dans ce cas, la cir-

rhose et l'ictère évoulent en même temps. Il n'y a pas la succession des phénomènes, ni aussi la marche rapidement progressive de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory.

Enfin, il ne faut pas prendre pour une cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory *l'ictère grave qui termine une cirrhose.* La cirrhose peut rester latente ; en quelques jours apparaît un ictère grave qui en termine l'évolution. La distinction est facile, en raison du type évolutif, cet ictère est rapidement mortel et met fin à l'évolution de la cirrhose. Laignel-Lavastine H.-M. Gallot, Mme Lecompte et Gaultier (3) en ont rapporté récemment une observation intéressante. Loeper (1) signale, chez un alcoolique de 52 ans, mort au troisième jour d'un ictère franc, la même précession de la cirrhose.

Ces nuances du diagnostic, en établissant les différentes modalités d'association de l'ictère et des manifestations cliniques des cirrhoses, montrent bien la personnalité nosologique de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. Dans celle-ci, les deux symptômes, ictère et ascite, sont séparés par le temps nécessaire pour la transformation d'une hépatite dégénérative en une cirrhose cicatricielle. C'est pour avoir méconnu semblable relation que les auteurs se sont plu à obscurir le problème et à le rendre impossible à résoudre. »

ICTÈRE CATARRHAL PROLONGÉ SANS DESTRUCTION HÉPATIQUE NI REMANIEMENTS CIRRHOTIQUES IMPORTANTS

Tout ictère infectieux qui se prolonge pendant plusieurs mois ne laisse pas d'être alarmant, et pose naturellement plusieurs problèmes de diagnostic. Si les phénomènes douloureux peuvent être relevés, comme il est fréquent au cours de son évolution, et si par surplus des irrégularités assez brusques sont enregistrées sur une courbe thermique prolongée, on ne manque pas de mettre en doute le diagnostic initial au profit de celui de calcul du cholédoque méconnu amenant à une intervention plus ou moins inutile. Quand au contraire les signes d'altération de l'état général l'emportent dans le tableau clinique, en même temps que l'exagération de certains signes fonctionnels comme le prurit, même si le sujet est jeune, on tremble en se remémorant certains cas presque superposables de cancer des canaux hépatiques, diagnostic qui devient encore plus vraisemblable quand le foie est augmenté de volume semblant témoigner d'une stase biliaire mécanique importante. Mais quand, se basant sur une observation clinique et biologique méticuleusement suivie on garde la certitude que l'ictère prolongé relève bien d'une hépatite ictérigène, infectieuse du type épidémique, la guérison qui s'éloigne de semaine en semaine fait penser invinciblement à des lésions destructives et à des remaniements cirrhotiques indélébiles de la glande hépatique. Grâce à une série d'observations, notre Maître et Ami le Docteur Caroli a pu apporter la preuve que ces hépatites infectieuses prolongées, prenant au fur et à mesure que les semaines et les mois passent l'allure des rétentions biliaires les plus complètes, répondaient, non pas comme beaucoup d'auteurs l'ont pensé, à une cholédocyte sténosante, mais à un processus diffus de retention biliaire mécanique intra-hépatique représenté en dépit de

l'intégralité parfaite de la travée hépatite par une cholangiolose diffuse thrombosante. La plupart des canalicules biliaires intercellulaires étant oblitérés par un coagulum biliverdinique. Ce mécanisme de rétention biliaire prolongé est à différencier des ictères prolongés pourtant relativement bénins dans leur diagnostic, étudiés par Chiray, Albot et Bosquet, par Albot dans la thèse de Dupuy et où la maladie semble se prolonger avec tous ses caractères cliniques et biologiques d'hépatite diffuse traînante et des modifications scléreuses importantes de l'espace porte avec accentuation de la réticuline intra-lobulaire. Ces états amorcent, en réalité, des cirrhoses graves plus ou moins voisines de la maladie de Hanot. Les cas isolé, tant du point de vue clinique biologique qu'anatomique par notre Maître et Ami le Docteur Caroli, sont parfaitement représentés par une observation privilégiée dont il a pu faire l'étude complète en collaboration avec le Professeur Noël de Lyon. Il s'agissait d'un malade atteint en 1942 d'une hépatite infectieuse épidémique typique ayant commencé par un syndrome pseudo-grippal. A l'épisode infectieux du début a succédé un ictère intense, et des épreuves biologiques moyennement positives dans le sens de l'hépatite. Tous les détails de cette observation sont rapportés dans un travail d'ensemble à paraître dans la « Semaine des Hôpitaux de Paris » au cours des semaines qui vont venir. Au but de six semaines de l'évolution de la maladie, après une ébauche de rémission à peine perceptible, l'ictère fonce progressivement, une insomnie complète s'installe du fait d'un prurit invincible et le malade, jeune homme de 32 ans se cachectise comme un cancéreux. Le fait le plus remarquable à ce moment est que toutes les épreuves de laboratoire, renouvelées par le laboratoire Joude de Lyon, indiquent une évolution dans le sens de l'ictère mécanique le plus pur. Il n'y a plus que des traces d'urobiline dans les urines, le taux du cholestérol dans le sang dépasse trois grammes, la galactosurie provoquée et fractionnée devient presque complètement négative, la polypeptidémie est normale ; le foie prend les proportions d'un foie de stase biliaire semblant correspondre à l'intensité de la coloration ictérique de la peau et le Dr. Bouchut, qui voit le malade avec le Dr. Caroli, conclut que, n'étaient les commémoratifs initiaux de la maladie, la clinique au bout de quatre mois de l'évolution de l'ictère, ainsi

que les examens biologiques, semblaient imposer le diagnostic de cancer obstruant les voies biliaires, comme il n'est pas exceptionnel de l'observer chez un jeune sujet. C'est dans ces conditions que l'intervention exploratrice a été décidée et pratiquée par le Dr. Ricart. Celle-ci a été très rapide, mais par un étroit orifice d'incision latérale on a pu constater que le foie était gros et vert comme dans les ictères mécaniques et que la vésicule était vide comme au cours d'un cancer du canal hépatique. Deux examens complémentaires ont été faits : une biopsie du foie et une radiomanométrie. La biopsie hépatique a été la première épreuve postopératoire dont on ait eu les résultats. Les coupes remarquables, faites dans les laboratoires du Professeur Noël, ont montré un ensemble de constatations bien particulières ; dans un premier ordre d'idée, rien n'était plus frappant que l'intégrité absolue des travées hépatiques. Avec sa haute compétence d'histologiste le Professeur Noël a pu étudier une à une les cellules tant du point de vue du protoplasme que du noyau et il a pu affirmer de la sorte leur intégrité absolue. Le Dr. Caroli, qui dans son existence a étudié un grand nombre de biopsies hépatiques, nous a dit que dans aucun cas il n'avait pu obtenir l'image d'un parenchyme aussi sain que chez ce malade, dont la jaunisse était au cinquième mois de son évolution. Parallèlement, il n'y avait aucune espèce de traces de surcharges scléreuses dans l'espace-porte ni au niveau du lobule hépatique. En contraste avec cette intégrité de la structure lobulaire, on était frappé par une dilatation remarquable des canalicules radiés du foie jusque dans leurs ramifications intercellulaires. Ces canalicules sans coloration spéciale étaient parfaitement visibles et plus de la moitié d'entre eux étaient bloqués par d'énormes magmats couleur vert-olive moulés dans leur concavité distendue et se prolongeant par des ramures de cerfs dans les espaces inter-cellulaires légèrement déhiscents. Malgré cette distension des canalicules, nous pouvons affirmer qu'en aucun point nous n'avons pu mettre en évidence une communication canaliculo-interstitielle entre l'intérieur des fines voies biliaires et des espaces de Diesse. Ces données de la biopsie hépatique ont paru, tant au Prof. Noël qu'au Dr. Caroli, imposer le diagnostic clinique d'ictère mécanique et confirmer les appréhensions redoutables d'une

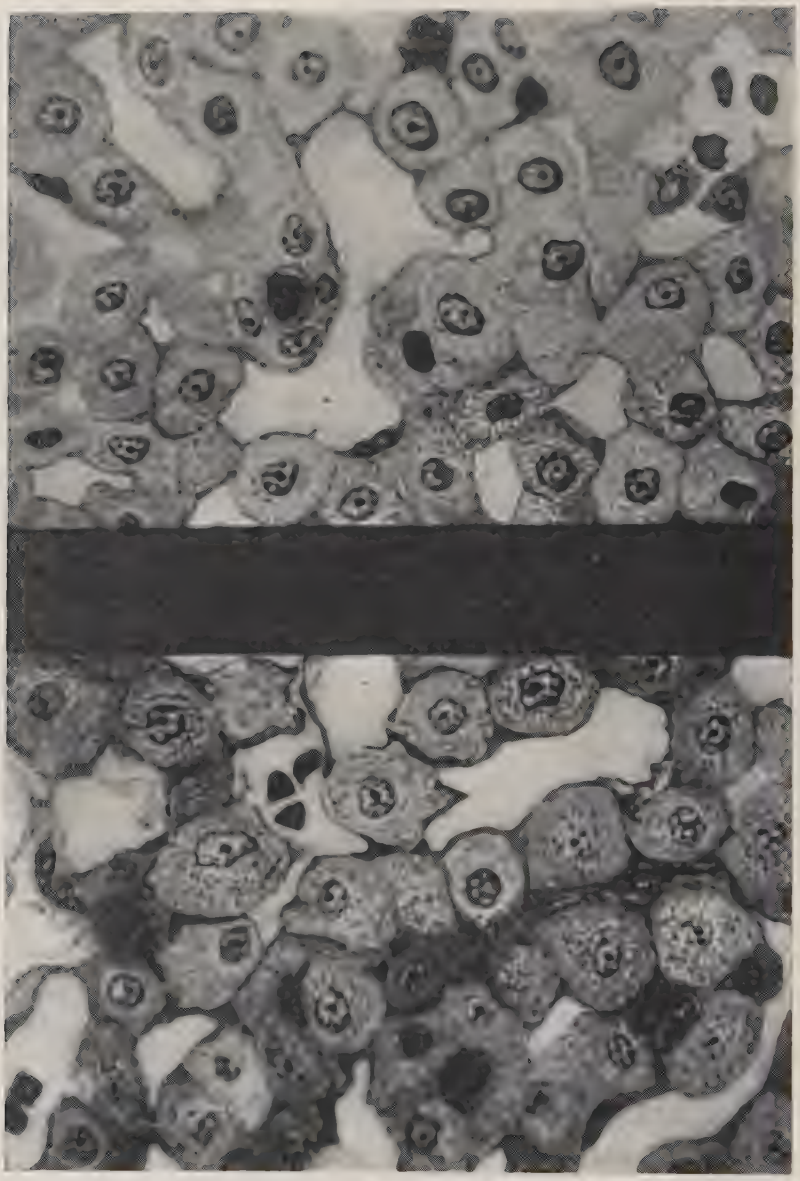


FIG. 18

Fragment hépatique prélevé par biopsie: thrombose des canalicules biliaires, intertrabeculaires et intercellulaires.

Fig. 19

Radiomanométrie post-opératoire (ténebryl). Morphologie de l'arbre biliaire normal. Passage normal.

sténose par un cancer nain du canal hépatique. Cependant, six à sept jours environ après l'intervention, la bile commençait à couler par l'orifice de cholécystostomie et, 15 jours après celle-ci, il fût possible au Dr. Caroli de pratiquer une radiomanométrie biliaire dont nous reproduisons ci-joint l'image angiochographique. Elle montrait d'une façon absolument indiscutable que, tant du point de vue morphologique que fonctionnel les voies biliaires tant principales qu'accessoires, de ce sujet étaient absolument normales. On possède donc dans ce cas la triple documentation indispensable pour se faire une idée précise du mécanisme physio-pathologique d'un ictère, à savoir une étude clinique et biologique complète, une biopsie hépatique et une étude radiomanométrique des voies biliaires. Dans ce cas on a pu, non seulement éliminer le diagnostic de cancer des voies biliaires, élimination dont se serait chargée l'évolution post-opératoire favorable, mais encore on peut repousser le diagnostic de cholédocyte sténosante, qui n'aurait pas manqué d'être invoquée par les auteurs qui, à la suite des travaux de Brulé et de Chabrol, tendent à admettre qu'il s'agit là d'un des mécanismes les plus fréquents de la rétention biliaire prolongée au cours des ictères infectieux. Loin de nous la pensée de nier qu'un pareil obstacle anatomique ne puisse exister, il a sa démonstration dans certains protocoles d'autopsies indiscutable. En réalité, nous le croyons assez exceptionnel. Cette observation du Prof. Noël et de Caroli démontre qu'il peut y avoir une sorte de rétention mécanique de la bile par cause intra-hépatique ; celle-ci est constituée par une thrombose diffuse des canalicules biliaires, inter-trabéculaires et inter-cellulaires. Il y a longtemps qu'un pareil mécanisme a été invoqué par Eppinger au cours de *l'ictère chloroformique ;* il pourrait même jouer un rôle complémentaire au cours de certains ictères pléïochromiques d'origine hémolytique. Dans l'évolution de l'hépatite infectieuse, nous l'envisageons comme un accident évolutif. La travée hépatique primitivement atteinte s'est cicatrisée, mais le rétablissement du cours de la bile a été interrompu par la précipitation des pigments oxydés dans les canalicules. Un véritable ictère mécanique succède dans une phase seconde à l'ictère par hépatite. Son déblocage, soit par l'acte chirurgical, dont on conprend toujours mal le mécanisme

d'action, soit grâce à l'action fortement cholérétique (démontrée par Caroli grâce à la radiomanométrie biliaire) des tubages duodénaux amènera la guérison complète de l'ictère avec restitution ad integrum et, de fait, le malade observé par Noël et Caroli est actuellement dans un état de santé parfait et continue, sans le moindre trouble, ses fonctions de professeur de l'Université. Dans le service du Dr. Caroli, à l'hôpital Saint-Antoine, nous avons eu l'occasion d'observer trois cas d'ictère prolongé, infectieux, ayant revêtu secondairement l'allure clinique et biologique d'un ictère mécanique très complet et qui, sans intervention chirurgicale, ont remarquablement guéri par les tubages duodénaux en série. Ces observations montrent bien la vérité de cet axiome énoncé plus haut, à savoir que, « tout ictère qui se prolonge, même pendant des mois et même s'il s'accompagne d'une altération profonde de l'état général, ne se complique pas forcément de cirrhose du foie et peut guérir avec restitution ad integrum du parenchyme hépatique. »

L'ANASARQUE DES HÉPATITES ÉPIDÉMIQUES BÉNIGNES

Cette complication a fait l'objet de la part de notre Maître et Ami le Dr. Caroli, en collaboration avec Cachera et Deparis d'une étude d'ensemble à propos de laquelle il a repris des observations antérieures de Fiessinger et Walter, de Mircea Halita. Leurs conclusions ont été confirmées par des études nouvelles sur le même sujet de Chabrol, Maximin, Cachin et Maurice (l'anasarque curable des ictériques), par un travail de Cachera, Barbier et Rouzeau sur la forme œdémateuse de l'insuffisance cellulaire du foie et par une étude du Professeur J. Monge en collaboration avec Géo Goetschel. Si impressionnant que soient dans toutes ces observations les signes de rétention hydrique, le tableau clinique n'en est pas moins fondamentalement différent de l'ascite et des œdèmes qu'on observe au cours des cirrhoses graves post-ictériques, si bien qu'en se basant seulement sur l'allure évolutive de la maladie on est à même de porter un pronostic qui, dans tous les cas, est radicalement différent et qui sera confirmé dans la règle par l'évolution. La différenciation ne vient pas de l'intensité de l'ictère qui peut être léger, mais qui est le plus souvent très intense : Elle ne repose pas non plus sur la date d'apparition des signes de rétention hydrique, qui peuvent être relativement précoces en pleine phase ictérique ou ne survenir qu'après que les signes de rétention biliaire se sont déjà plus ou moins complètement effacés.

Les signes biologiques ne peuvent servir d'éléments de différenciation car ils sont, dans la plupart des cas, très accentués dans le sens de l'hépatite et ne pourraient qu'incliner à porter un pronostic grave démenti par l'évolution ultérieure. Les seuls

signes différentiels sont d'ordre purement clinique. L'anasarque s'installe en général rapidement sinon brusquement, il diffuse à tout le tissu sous-cutané du corps et répond très exactement dans son aspect sémiologique à l'œdème généralisé des néphrites aiguës. L'infiltration de la cavité péritonéale est relativement modérée et n'existe qu'au prorata et en proportion de l'œdème généralisé. En plus, la circulation collatérale abdominale fait entièrement défaut. Il y a donc là un aspect radicalement différent de l'œdème au cours des cirrhoses post-ictériques du foie qui respecte entièrement la moitié supérieure du corps, qui est dominé par une circulation collatérale indiscutable et qui, quand elle s'accompagne d'œdème des membres inférieurs, ressemble à l'ascite compliquée d'infiltration des jambes et des cuisses qu'on voit au cours de la cirrhose de Laënnec. Soulignons que le comportement des albumines sériques est exactement le même dans les deux cas. Si dans l'un et l'autre syndrome il y a des éléments biologiques et physio-biologiques communs, il est certain que dans le premier cas seulement des facteurs d'ordre jouent, tandis que dans les cirrhoses post-ictériques, aux troubles du métabolisme de l'eau et des albumines, s'ajoute un facteur local qui pèse avant tout sur la circulation portale.

ATROPHIE AIGUE DU FOIE D'ÉVOLUTION PROLONGÉE SANS CIRRHOSE

Un ictère infectieux peut comporter les lésions graves et étendues d'autolyse hépatique et évoluer pendant des mois vers la guérison ou plus souvent vers la mort, sans pour cela entraîner de réactions fibreuses mésenchymateuses. Nous avons eu l'occasion de suivre, dans le service du Dr. Bergeret, une malade adressée à celui-ci, pour cholecystostomie, par le Professeur Chabrol et, chez laquelle, pour un ictère qui a duré plusieurs mois, la biopsie a permis de reconnaître le tableau anatomique le plus caractéristique qui soit d'une atrophie centro-lobulaire aiguë. Cette malade a parfaitement supporté la cholécystostomie, mais celle-ci, chez elle, comme il fallait s'y attendre, a été inopérante. Malgré tous les soins qui lui ont été prodigués elle s'est éteinte très lentement comme une lampe qui cesse de brûler. Or, ni sur les pièces de biopsie, ni sur celle de l'autopsie, il ne fût possible, par les colorations électives du tissu collagène de mettre en évidence la moindre augmentation de travées fibreuses, pas plus au niveau des espaces-portes qu'au sein du lobule hépatique. Une pareille observation montre qu'il peut y avoir dans le foie des dégâts cellulaires graves au cours d'une hépatite ictérigène traînante sans que celle-ci éveille l'hyperplasie réactionnelle du tissu de soutien.

TRAITEMENT

Dans tous les cas que nous rapportons, la thérapeutique, tant médicale que chirurgicale, a été le plus souvent décevante.

Pensant que dans tous ces cas l'agent étiologique était le virus spécifique de l'ictère épidémique, le Dr. Caroli a été amené à appliquer, dans l'observation nº 3, le sérum de convalescent préparé grâce à la bienveillance des Drs Tzanck et Bessis, à défaut de globuline utilisée par les auteurs américains et que nous ne sommes pas à même en France de nous procurer. Ce traitement n'a été utilisé qu'une seule fois et nous ne pouvons tirer aucune conclusion du fait que c'est la seule malade qui paraît avoir guéri de sa redoutable complication, car précisément, dans ce cas, la biopsie loin de nous donner la preuve de lésions destructrices étendues ne nous a montré que les aspects de proliférations compensatrices particulièrement développées.

Dans tous les autres cas, le Dr. Caroli a employé les thérapeutiques de soutien et de protection de la cellule hépatique habituellement les plus efficaces. Chaque malade a été traité par les injections intraveineuses ou les instillations intrarectales de sérum glucosé. En cas d'hypoprotéinémie, surtout dans l'observation nº 1, il a employé les perfusions de plasma américain conservé. Enfin, chez tous ces malades, la cellule hépatique a été traitée par de hautes doses d'extrait hépatique. Malheureusement il n'est pas certain que nous ayons retrouvé des extraits de haute efficacité hépato-poïétiques comme ceux dont nous disposions avant la guerre. Le Dr. Caroli avait eu l'occasion de même que les professeurs Villaret et Justin-Besançon, de tirer du coma hépatique des malades atteints d'atrophie aiguë du foie, par l'injection d'extrait concentré d'une façon aussi spectacu-

laire que les injections d'insuline opèrent sur le coma diabétique. Suivant les recommandations de Chaïkof et ses collaborateurs, de hautes doses de vitamines B et C ont été ajoutées. Le seul facteur lipotropique qui a pu être employé est le chlorhydrate de choline à défaut de méthionine. Les résultats de cette thérapeutique n'ont été que parcellaires et temporaires et n'ont pas dans la plupart des cas empêché l'évolution fatale de cette maladie.

Il reste à préciser les indications du traitement chirurgical. Le Dr. Caroli avec Benoît, dans une revue générale parue dans la Revue de Chirurgie en 1935, avaient eu l'impression qu'en se référant à tous les cas publiés dans la littérature, surtout par des auteurs allemands dans les années qui ont suivi la guerre de 1914-1918, on n'avait plus le droit de laisser succomber à la nécrose hépatique des malades atteints d'ictère infectieux, bien que le mode d'action d'un pareil traitement, en tout état de cause n'ait jamais pu être établi d'une façon satisfaisante. Il avait été confirmé dans cette opinion par une observation d'un ictère grave dû à une injection de sérum antitétanique et qui paraissait avoir été guéri par le drainage trans-vésiculaire. Les lésions dans ce cas d'hépatite adénomateuse diffuse avaient abouti à une dislocation considérable des travées hépatiques voisines de l'atrophie aiguë du foie. A propos du rapport de Mallet-Guy au récent Congrès d'études physio-pathologiques du foie, le Dr. Caroli a repris toutes ses observations d'hépatite-ictérigène drainée chirurgicalement. Elles sont au nombre de six et montrent, contrairement à ce qu'on pouvait attendre, que à part le cas que nous avons cité où des lésions parenchymateuses graves, mais d'un type très spécial paraissent avoir été favorablement influencées par le drainage chirurgical, tous les cas qui ont guéri ne comportaient que des lésions hépato-cellulaires bénignes, tandis que toutes les formes où l'évolution en dépit des soins fut fatale comportaient des dégâts parenchymateux considérables. Ces formes rebelles au traitement chirurgical sont de deux ordres : les unes concernent des atrophies étendues du foie et les malades ont succombé à une hépatite autolytique irréversible et la plupart des autres ont trait à des formes avec transformation cirrhotique et nécro-scléreuse étendue de la glande hépatique. Une de ces observations avait trait à une cirrhose atrophique ascitique du type

Mossé-Marchand-Mallory, et les autres à des maladies de Hanot typiques. Dans une d'entre elles, à la cholécystostomie on avait même ajouté la splénectomie. Ces deux interventions bien qu'elles aient été parfaitement supportées n'ont influencé en rien le cours fatal de la maladie. Nous sommes donc persuadés qu'il faut oublier les soi-disant succès publiés par Krauss et d'autres auteurs allemands et continuer à considérer les hépatites ictérigènes, à condition que leur diagnostic soit certain, comme des contre-indications à la fois logiques et empiriques du drainage chirurgical des voies biliaires.

CONCLUSIONS

1° Les cirrhoses post-ictériques du foie anciennement observées et bien décrites en Allemagne et en Suède deviennent plus fréquentes en France, en Belgique et en Suisse depuis l'épidémie récente d'hépatite aiguë à laquelle elles paraissent devoir être rattachées.

2° Les observations que nous avons rapportées au nombre de huit ont été étudiées par notre Maître et Ami le Docteur Caroli au cours de l'année 1945.

3° L'intérêt de cette série de cas réside dans la variété des formes anatomo-cliniques qui ont été observées.

4° Il est remarquable de noter l'absence de maladie de Hanot véritable qui est la forme la plus anciennement connue des cirrhoses post-ictériques et dont les observations n'étaient pas rares en France avant la guerre 1914-1918.

5° La première des formes anatomo-cliniques rapportée concerne des ictères graves prolongés avec cirrhose atrophique subaiguë du foie correspondant à la « yellow atrophic cirrhosis » des auteurs anglais.

A propos de ces observations nous avons étudié les poussées pseudo-péritoniques d'ascite puriforme aseptique qui peuvent compliquer l'évolution de cette maladie.

6° La forme hépatomégalique dont nous rapportons trois observations (une forme jusqu'ici curable et deux mortelles), malgré de longues rémissions et une évolution plus lente le cède à peine en gravité à la forme précédente et les améliorations cliniques et biologiques qu'ont peut observer ne permettent jamais de considérer les malades à l'abri d'une poussée mortelle compliquée d'ictère, d'ascite ou d'hémorragie digestive.

7° Dans un cas d'hépatite épidémique certain, la cirrhose du foie s'est compliquée d'une splénomégalie si volumineuse avec anémie et leucopénie, que le diagnostic tout au moins clinique de syndrome de Banti s'imposait.

8° La dernière forme anatomo-clinique et la plus intéressante concerne un malade des Docteurs Boulin, Caroli et Uhry atteint d'ictère catarrhal prolongé avec hypertrophie de la rate et du foie. Une intervention exploratrice et une double biopsie pratiquées par le Dr. Bergeret ont montré que sur un fond typique d'atrophie cirrhogène subaiguë s'était greffé un cancer primitif du foie, véritable hépato-cholangiome multiloculaire d'emblée. Il semble donc que le virus ictérigène puisse devenir non seulement cirrhogène, mais également cancérigène.

9° Le pronostic d'ensemble des cirrhoses post-ictériques apparaît donc très grave même dans les formes atténuées en raison des rechutes mortelles toujours possibles et en dehors de la cancérisation que nous avons signalée et qui apparaît jusqu'ici absolument exceptionnelle.

10° Le traitement est en général décevant. Nous n'avons pas assez de cas personnels concernant l'emploi du sérum de convalescent pour pouvoir en apprécier la valeur thérapeutique. Le traitement chirurgical qui avait été préconisé, après la guerre de 1914-18 par des auteurs étrangers paraît au Dr. Caroli, d'après sa statistique personnelle, contre-indiqué, car il n'a vu le drainage trans-vésiculaire améliorer que des cas histologiquement bénins.

BIBLIOGRAPHIE

Ageorges J.-M. — Ictère grave de l'enfant par atrophie jaune aiguë du foie (Thèse Paris, 1944, 80 p.).

Albot G. — Hépatites et cirrhoses (Thèse Paris, Masson, 1931).

Albot G. — Encyclopédie médico-chirurgicale (*Le Foie,* 1937).

Albot G. et Bouvrain Y. — L'ictère grave prolongé cirrhogène (*Le Monde médical,* 1er-15 août, 1937, p. 816).

Alphonse P. et Junet R. — Acquisitions récentes dans l'étude de l'hépatite épidémique et de son traitement (*La Revue du Foie,* V, n° 2, Mars-Avril 1946).

Alphonse P. et Junet R. — La valeur des épreuves fonctionnelles du foie dans l'appréciation des séquelles de l'hépatite épidémique *(Congrès de Vichy du 18 mai 1946).*

Aubertin. — Effets tardifs du chloroforme (Thèse Paris, 1906).

Aubertin, A. Lacoste et de Lachaud R. — Les réactions histologiques de défense du foie au cours des hépatites toxiques expérimentales parenchyme de luxe et réparation hépatique (*La Revue du Foie,* T. II, n° 5, Sept.-Oct. 1943, Vigot, édit.).

Antonelli. — Sur une forme singulière d'atrophie subaiguë du foie avec sclérose disséminée et symptômes cirrhotiques (*Il Policlinico,* T. XXX, fasc. IV, Avril 1946).

Axenfeld et Brass. — *Frankf. Z. Pathol.* 57. H. 2.

Baillot. — Ictère catarrhal prolongé (Thèse Paris, 1928).

Baumel et Serre. — Le syndrome hydropique dans les maladies du foie. (*Revue Méd. Chir. des Maladies du foie,* 1937, N°s 2, 3, 4).

Beaver D. C. and Rofertson H. E. — The spécific character of Toxic Cirrhosis as observed in Cincnopnin Poisoning (*Amer. Jour. Path.* 7, 237, 1931).

Beinis. — Intoxication par le tétrachlorétane (Thèse Paris, 1931).

Blaschko. — Epidémie d'atrophie jaune à la suite de Salvarsan (*Dermatologische Wochenschrift*, n° 29, 1921).

Boidin, Albot, Rouques. — Ictère grave toxique par le tétrachlorétane chez une ouvrière perlière (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 juillet 1930).

Boyd Wm. — Textbook of Path. Philadelphia 1932.

Braun. — Chirurgische Eingriffe bei Akuter and subakuter Leberatrophie (*Klin. Woch.*, t. I. n° 51, 16 décembre 1922).

Breuer. — Ueber einen Fall von Subakuter gelber Leberatrophie (*Munch. med. Woch.*, 1922, p. 666).

Cachera et Barbier. — Anasarque et hépatite (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 Janvier 1943).

Caroli. — Les hépatites ictérigènes de la lithiase (Thèse Paris, 1932).

Caroli et Benoit. — Les ictères dits « médicaux » et leur traitement chirurgical (Etude clinique pathogénique et thérapeutique (*Revue de Chirurgie*, Paris, 73, 27-28, Janvier 1935).

Caroli, Cachera et Deparis. — Les formes hydropiques de l'ictère catarrhal (*Paris Médical*, 1946, p. 435).

Caroli. — Ictère grave sérique. Atrophie grise aiguë du Foie. Biopsie hépatique. Cholecystostomie. Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 54, 191-203, 7 Février 1938).

Caroli en collab. avec Noel et Paraf (A). — Ictère prolongé au cours d'une hépathite ictérigène. Rôle de la cholangiolose thrombosante (*Semaine Médicale des Hôpitaux*, à paraître).

Caroli. — Contribution à l'étude des hépatites primitives ictériques et cirrhogènes. (*Revue du foie*, à paraître).

Caroli *en collab. avec* Boulin, Uhry *et* Hewitt. — Atrophie subaiguë cirrhogène et cancer primitif du foie (*Semaine Médicale des Hôpitaux*, à paraître).

Carnot, Benard, Caroli et Tissier. — Contribution à l'étude anatomoclinique et au traitement chirurgical de la Maladie de Hanot. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 52, 88-101, 2 Fév. 1936).

Chabrol. — Les ictères (*Masson* 1932).

Chabrol et Cottet. — A propos d'un cas d'ictère infectieux avec atrophie subchronique du foie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 Mai 1932).

Chabrol, Cottet et Cachin. — Les cirrhoses biliaires malignes (Bull. *et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 Mai 1933).

Chabrol et Parrot. — Ictère grave pseudolithiasique avec atrophie douloureuse du foie (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 Mars 1937).

Chabrol, Albot et Bouvrain. — L'ictère grave prolongé cirrhogène par atrophie subaiguë du foie (*Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1937, n° 3).

Chabrol et Blanchard. — L'œdème digestif (*Progrès Médical* n° 28, 15 Juillet 1939, p. 1005).

Chabrol, Sallet, Cachin et Tetreau. — L'anasarque sans albuminurie des diarrhées incoercibles. Importance du facteur hépato-pancréatique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 Juillet 1942).

Chabrol, Sallet et Tetreau. — L'icère épidémique à rechute (*Presse Méd.* 15 Juillet 1942, p. 474-475).

Chabrol. — L'avenir hépatique des ictères infectieux (*Bull. Ac. Méd.* T. 127, 1943, p. 492-495).

Chabrol, Maximin, Cachin et Maurice. — L'anasarque curable des ictériques (*Paris Médical*, 10 Avril 1943, p. 89-92).

Chiray, Albot et Bosquet. — Ictère catarrhal prolongé (*Arch. Mal. Appareil digestif*, 1934).

Chiray, Albot et Bouvrain. — L'ictère grave prolongé cirrhogène par atrophie subaiguë du foie (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 Janvier 1937, p. 89-96, 4 fig.).

Cornil et Ranvier. — Traité d'anatomo-Pathologie.

Counsellor W. S. and Mac Indoe A. H. — Primary carcioma of the liver (*Arch. Int. Méd.* 38, 363, 1928).

Demole J. M. — La part de la vésicule biliaire dans les séquelles de l'hépatite épidémique (*La Revue du Foie*, t. V., n° 2, Mars-Avril 1946).

Derot (Mme). — Les hépatonéphrites (Thèse Paris, 1937).

Derot et Canivet. — A propos des hépatites épidémiques (*Paris Médical*, n° 7, 21 Fév. 1946, pp. 73-74).

Eppinger. — Die Leberkrankheiten (*Springer Edit. Vienne* 1937).

Fiessinger. — Histogénèse des processus de cirrhoses hépatiques (Thèse Paris, 1908).

Fiessinger, Brodin, Wolff. — Ictères des perlières, Hépatite toxique par le tétrachlorétane (*Soc. de Méd. Hôp. Paris*, 22 Juillet 1922).

Fiessinger et Wolff. — Les Ictères des perlières et les hépatites par le tétrachlorétane (*Ann. de Méd.*, t. XII, n° 4, Octobre 1922).

Fiessinger et Brodin. — Le syndrome ictéro-ascitique des hépatites scléreuses (*Presse Médicale*, n° 12, 9 Février 1924).

Fiessinger et Walter. — L'exploration fonctionnelle du foie, p. 229, 1 vol., Masson édit.).

Fiessinger et Albot. — Sur le développement et le groupement des cirrhoses du foie (Réunion plénière de la Sté anatomique de Paris, 8 et 9 Octobre 1929, *Annales d'anatomie Pathologique*, 1929).

Fiessinger. — Les cirrhoses subaiguës (*Rev. gén. cli. thérap.*, 26 Octobre 1929).

Fiessinger et Albot. — L'atrophie jaune subaiguë du foie (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 Janvier 1930).

Fiessinger, Talbot et Thiebault. — Les poussées d'hépatite parenchymateuse au cours de l'évolution des cirrhoses alcooliques du foie. (*Presse Médicale*, 1932, n° 46).

Fiessinger, Albot-Fernet. — Ictère grave dû à intoxication cinchophénique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 Novembre 1933).

Filliol. — Les ictères parathérapeutiques (Thèse, Paris 1929).

Fox F. A. and Bartels G. W. — Primary carcinoma of the liver (*Arch. Path.* 6, 229, 1928).

Frerichs. — Klinik der Leberkrankheiten, t. 1 p. 260.

Fried B. M.. — Primary Carcinoma of the liver (*Amer. Journ. Med. Sci.* 168, 242, 1924).

Garnier et Reilly. — Observations d'ictère grave avec atrophie jaune aiguë du foie (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 27 juin 1919).

Gate, Barral et Aulaguier. — Un cas d'œdème prémonitoire et symptomatique d'une insuffisance hépatique avec ictère (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 24 Avril 1928).

Gilbert et Lerboullet. — Des cirrhoses alcooliques avec ictères (*Bull. Soc. Biologique*, 6 Juin 1908).

Goetschel E. G. — Les syndromes ictéro-œdémateux d'hépatites ictériques et hydropigènes (Thèse Paris 1945).

Goldzieher and Bokay V. — Der Primare Leberkrebs (*Wirchow's Arch.* 203, 75, 1911).

Golay. — Ictères graves syphilitiques (*Annales des maladies vénériennes*, 1922).

Hanot. — Sur la cirrhose atrophique à marche rapide (*Arch. Gén. de Méd.*, 1882, p. 641).

Herlitz et Norden. — Atrophie jaune subaiguë au cours d'une épidémie d'ictère catarrhal (*Acta pædiatrica*, 10 Août 1926).

Herxheimer. — Ueber akute gelbe Leberatrophie (*Beit. path. Ant.* LXXII, 1933, p. 56-91 et 349-417).

Hutinel et Hudelo. — Syphilis hépatique (*Ann. Méd. Expérimentale*, 1890).

Huebschmann. — Atrophie jaune aiguë du foie et cirrhose hépatique (*Munsch, Med. Woch.*, 17 Février 1939, t. 87, p. 243).

Jeulain. — Intoxication par le tétrachlorétane (Thèse Paris, 1933).

Josselin de Jong (R. de). — Leberzirrhose (Compte Rendu de la 1re Conférence internationale de pathologie géographique, 8 à 10 Octobre 1931 - Genève p. 62).

Judd et Beaver. — Akute and subakute atrophy and evolution of toxic cirrhosis review of 22 cases (*Arch. Surgery* 24, 775-797, Mai 1932).

Justin-Besançon, Rubens-Duval et Claude Laroche. — (*La Semaine des hôpitaux de Paris*, Déc. 1942, p. 328-331).

Kinosita R. — Etudes sur les substances chimiques cancérigènes (*Transactiones Sociétalis pathological Japonical Liber*, XXVII, 1937, p. 665).

Krarup et Rotholm. — (*Acta Méd., Stand.* Vol. CVIII, fasc. III-IV, 1941, p. 306-331, 13 fig.).

Kutschera. — Ueber die Bezeichung von subakuter gelber Leberatrophie zur granularen Girrhose (*Wein, klin. Woch.* n° 41, 11 Octobre 1923).

LAIGNEL-LAVASTINE, GALLOT (Mme), LECOMTE, GAULTIER. — Etude anatomo-clinique d'un cas d'ictère grave prolongé cirrhogène (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Paris*, 21 Mai 1937).

LAZERET. — L'ictère grave chez les syphilitiques traités (Thèse Paris 1926).

LEMAIRE. — Cirrhoses du foie. Pathologie générale des cirrhoses (*F.M.C. Foie*, 2e édit. 1941).

LEPEHNE. — Die Erkrankungen der Leber und Gallenwege ; die subakute und subchronische Leberatrophie (*Munch. Med. Woch.*, 28 Décembre 1928, p. 2214).

LEPEHNE. — Akute gelbe und subakute Leberatrophie (*Deutsche Med. Woch.*, Juillet 1921, p. 800).

LOEPER, ROY, PERREAU et VARAY. — L'œdème des hépatites ictériques graves (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13 Juillet 1936).

LOEPER, LEMAIRE et VARAY. — Formes aiguës, subaiguës et chroniques de l'hépatite ictérigène maligne (*Le Progrès Médical*, 17 Avril 1936).

LOEPER. — Les hépatites (Masson, 1937).

LOEWY. — Pseudocoliques hépatiques des cirrhoses du foie avec atrophie (*Wein. klin. Woch.*, n° 34, 35, 1924).

MALLORY. — Cirrhosis of the liver. Five different types of lesions from which it may arise (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 22, 69, Mars 1911).

MARCHAND. — De l'evolution d'une atrophie aiguë vers une hyperplasie nodulaire multiple (*Zieglers Beiträge*, 17, 1895).

MARKOF (Mlle). — Cirrhoses atrophiques post-hyperatrophiques (Thèse Paris 1905).

MAY et BRAILLON. — Grande anasarque primitive. Hépatite hypertrophique graisseuse tuberculeuse sans lésions rénales (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 Novembre 1934, p. 1597).

LYNCH (R. K. — Cancer primitif du Foie chez les Nègres ; relation avec l'atrophie jaune aiguë du foie. (*South. Méd. Journal*, 30, 1943, 1049, Nov. 1957).

MENNECIER. — Les ictères de l'acide phényl-quinoléine-carboxylique (Thèse Paris, 1951).

MERKLEN, GALLOT et GOUY (Mme). — L'anasarque sans albuminerie des diarrhées incoercibles. Action remarquable sur l'œdème de la vitamine B1 (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 Décembre 1942).

MIRCEA HALITA. — Ictère toxi-infectieux avec hydropisie (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1927, p. 1266).

MOSSÉ. — L'ictère grave (Thèse Paris, 1879).

PAULEY. — Un cas d'ictère grave par acide picrique (*Lyon Médical*, n° 2, 1917).

PRATT and STENGEL. — Toxic cirrhosis resulting from acute liver atrophy (*American Journal of the medical Sciences*, Janvier 1927).

REICHE. — Cirrhoses aiguës du foie (*Deutsches Arch. für klin. Med.*, t. CLI, fasc. V et VI, Juin 1926).

ROMME. — Ictère toxique des ouvriers des usines de guerre (*Presse Médicale*, 26 Avril 1917).

ROSENTHAL S. R. — Hémachromatosis and Primary carcinoma of the Liver (*Arch. Path.* 13, 88, 1932).

SCHRUMPF. — Analyse anatomo-clinique et biologique d'un cas d'atrophie massive aiguë du foie (*Ann. d'anatomie pathologique, Avril* 1935).

SCHULER (F.) — Apparition endémique de cirrhose du foie dans la jeune enfance (*Munch. Med. Wochenschrift* 1, 434, 1941).

SEYFARTH. — Zur pathologischen Anatomie der akuten gelben Leberatrophie (*Deutsche med. Woche* 1921).

SIEGMUND H. — (*Wirchow's Arch. Path. Anat.* 311, 180-220, 32 Fig. 1943).

STRAUSS. — Übersubakute Leberatrophie mit aszitis und dessen Bezeichnungen zur Leberzirrhosis (*Deutsche Med. Woch.* 1921).

STRONG G. E. and PITTO (H. H.) — Further observations on Primary carcinoma of the Liver in chinese (*Ann. Int. Méd.* 6, 485, 1932).

HUGH THURSFIELD. — Ictère secondaire à l'intoxication par trinitrotoluène (*Britisch Med. Journal*, 4 Novembre 1916).

TILITCHEFF. — Intoxication par le tétrachlorure de carbone (Thèse Paris, 1937).

Tillgreen et Harry Blomstrom. — L'atrophie jaune subaiguë peut-elle guérir ? (*Acta. Medica Scandinavica,* 1926).

Tzanck et Cachan. — Ictère grave de la syphilis précoce (*Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris,* Février 1936).

Umber. — Akute and subakute Leberatrophie (*Klin. Woch.* 1922).

Van der hœden. — Hépatites ictérigènes évoluant vers la cirrhose (*Revue belge de Sciences Médicales,* T. XVI. Septembre 1945).

Villaret et Justin-Besançon. — Traité de pathologie interne (Roger, Vidal, Teissier) Masson, 1928, fasc. XXVI, p. 471).

White H. — Sustem of Medicine, Albutt and Tolleston, End. edt. 4, 215, 1910).

Wilson et Goodpasture. — Préférent l'appellation «healed yellow atrophy» à celle de «toxic cirrhosis» de Mallory. (*Arch. of Int. Med.* 1927, 40, 377).

Wilson. — Primary carcinoma of the Liver (*Int. Clinic* 3, 137, 41, St. 1931).

Winternitz. — Primary Carcinoma of the Liver. (*Johns Hopk. Hosp. Bull.* 23, 165, 1912).

Vu :

Le Président,

PASTEUR VALLERY-RADOT

Vu :

Le Doyen,

BAUDOUIN

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris,

ROUSSY

IMPRIMERIE DES
DERNIÈRES NOUVELLES
DE STRASBOURG

DÉPOT LÉGAL 4e TRIMESTRE 1946
N° D'IMPRESSION 1050